

단백질의 3차 구조

4

강의 내용

1. 단백질의 1차 구조
2. 단백질의 2차 구조
3. 단백질은 왜 접히는 걸까?
4. 단백질의 3차 구조
5. 단백질의 변성과 재생
6. 단백질의 4차 구조

1. 단백질의 1차 구조

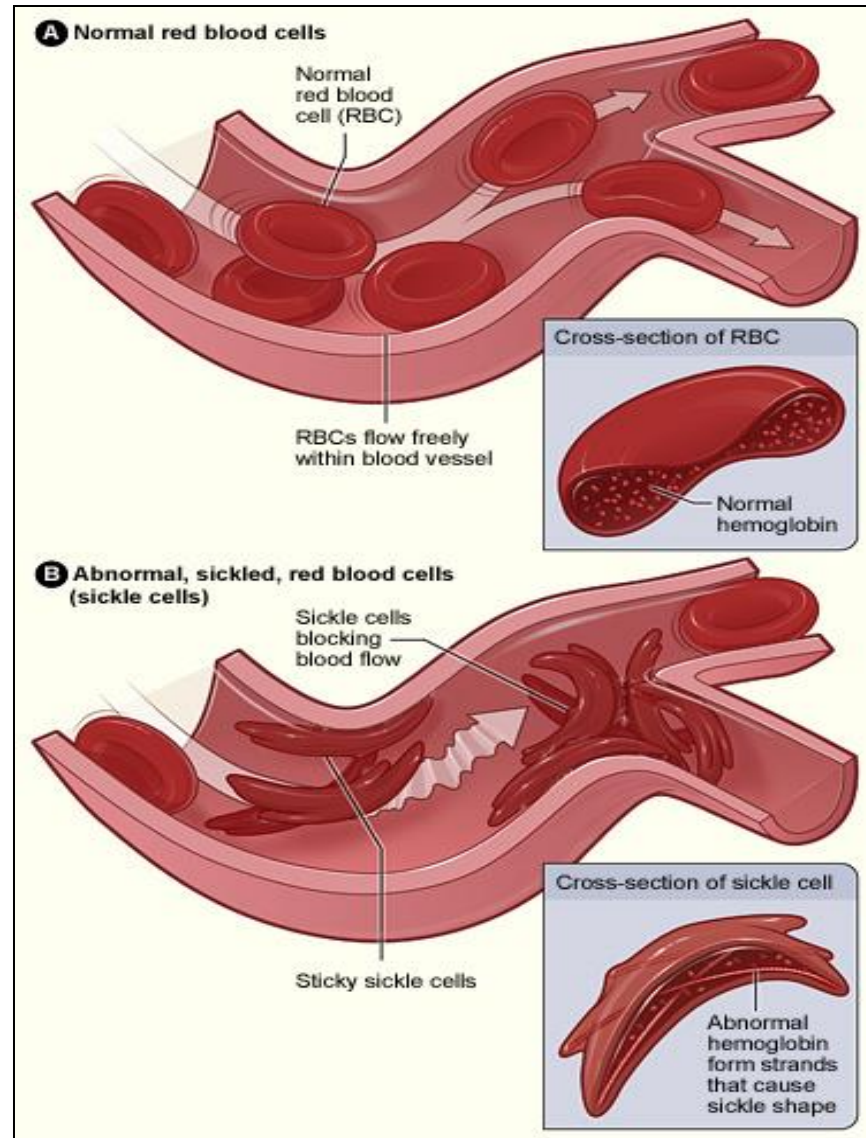
- 일차구조는 아미노산이 펩타이드결합으로 연결된 순서이다.
- NH^{3+} -Ala - Gly- Tyr- Phe – Gly – Gly -Trp –COOH
- 일차구조는 3차원적인 구조를 결정한다.
- 3차원적인 구조는 단백질의 성질을 결정한다.

아미노산 결합순서의 중요성

- 겸상적혈구빈혈증 (sickle-cell anemia)
 - 적혈구의 모양이 낫 모양이다.
 - 적혈구가 산소를 잘 결합하지 못한다.
 - 혈관에 갇혀서 혈액순환을 방해한다.
 - 아미노산의 결합순서가 변형되어 있다.

Hb A	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys
Hb S	Val	His	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys
	1	2	3	4	5	6	7	8

sickle-cell anemia (검상적혈구 빈혈증)



2. 단백질의 2차 구조

폴리펩타이드 사슬의 수소결합 배열에 따라

가) α -나선구조

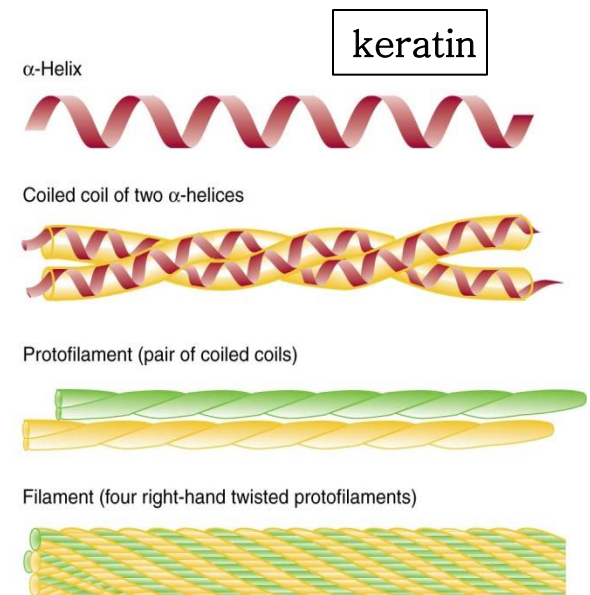
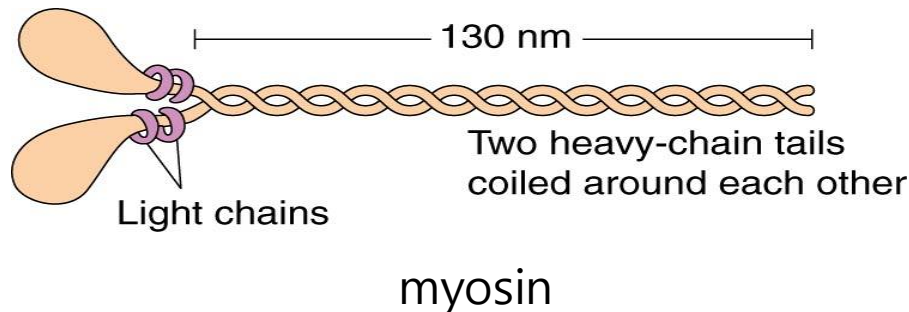
나) β -병풍구조 (β -시트구조)

다) Collagen 나선구조

2. 단백질의 2차 구조

가) α -나선구조

- 나선구조 유지
- 탄소간의 거리는 $1.5 \text{ \AA}$
- Side chain은 바깥으로 나와있다
- 수소결합이 나선구조를 안정화한다
- 머리카락의 keratin
- 근육의 myosin



Å (옹스트롬)

- $1\text{Å} = 10^{-8} \text{ cm} = 10^{-10} \text{ m}$
- 분자 내의 원자거리를 나타낼 때 사용한다.

단백질의 2차 구조 (α -helix)

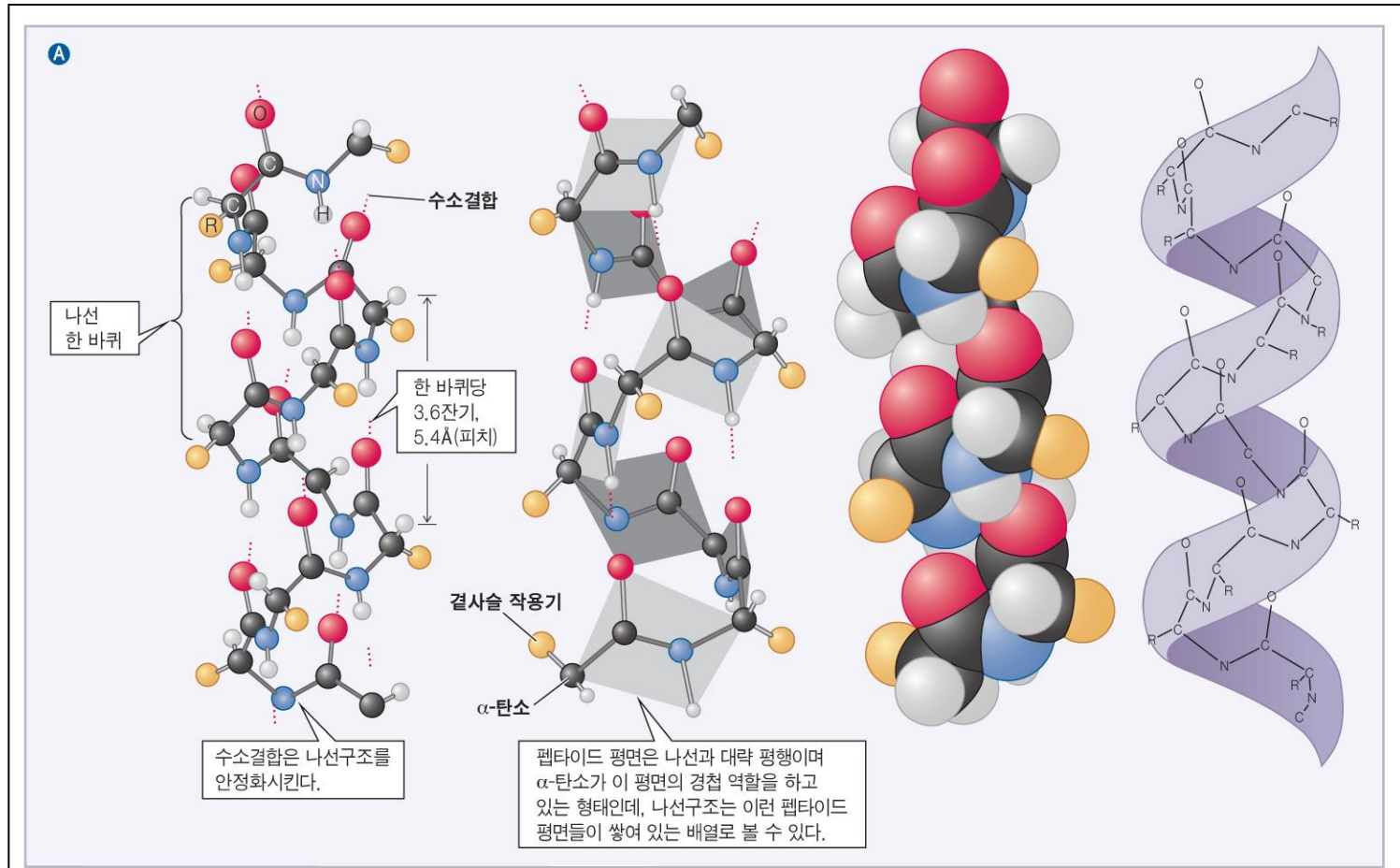
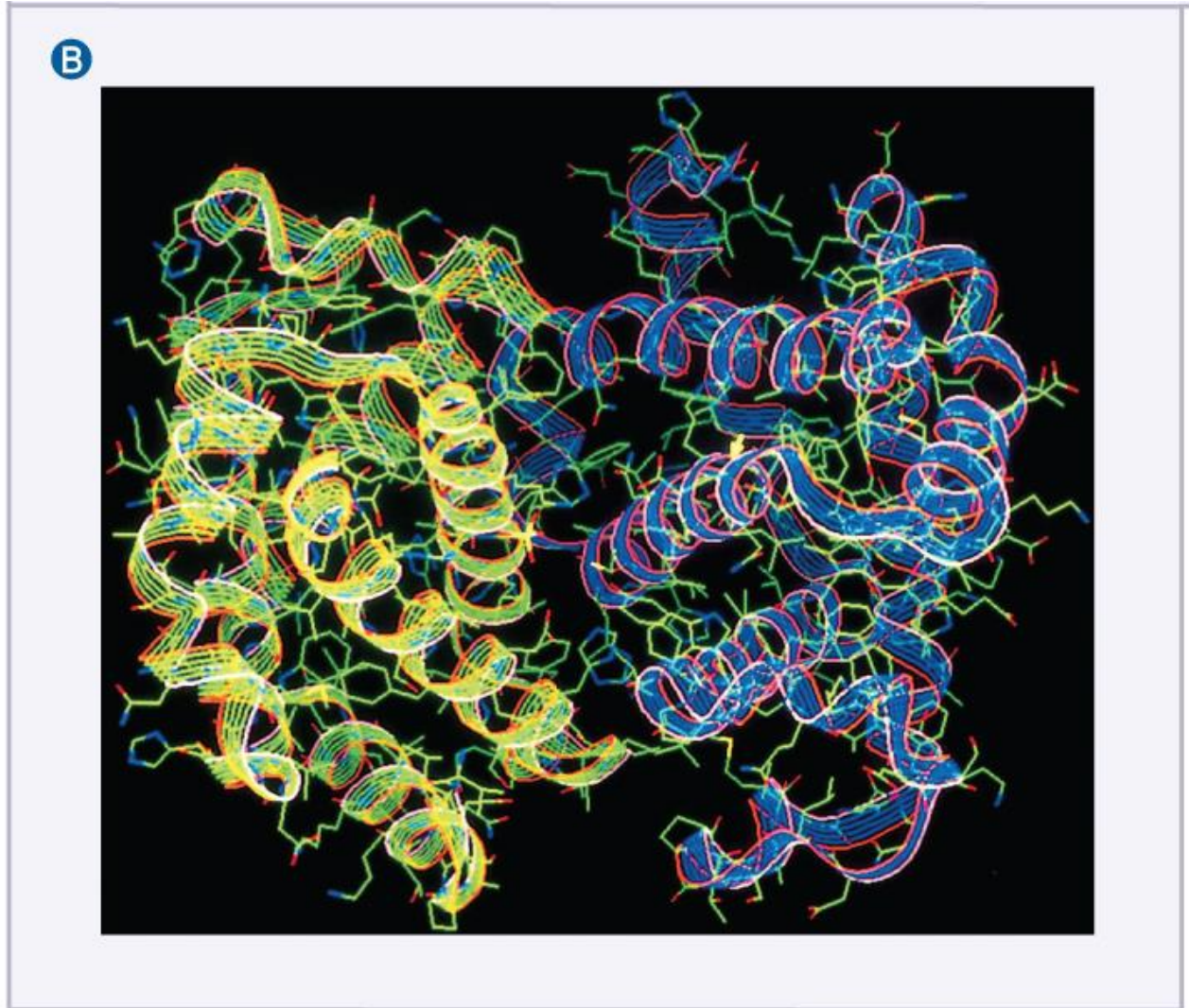
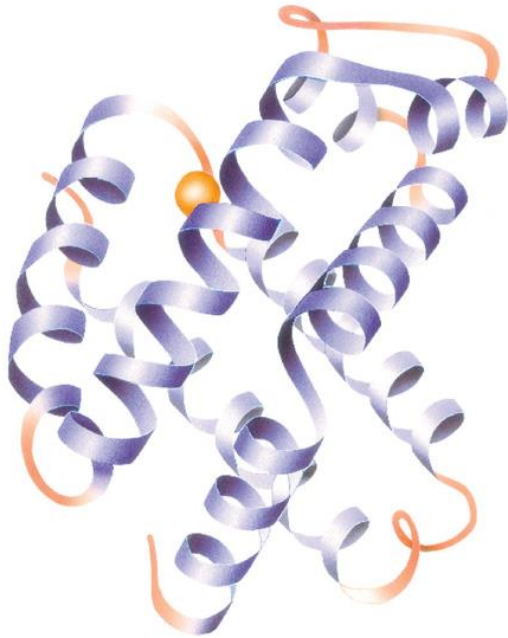


그림 4.2 α -나선. (A) 왼쪽에서 오른쪽의 순서로, ① α -나선의 공-막대 모델, 용어를 표기해 두었음, ② 평면형 펩타이드 작용기를 음영으로 처리하여 나타낸 공-막대 모델, ③ 컴퓨터로 만들어낸 α -나선의 공간-채움 모델, ④ α -나선의 윤곽. (B) 헤모글로빈의 모델, 나선 부분을 나타냈음. [삽화: 어빙 가이스(Irving Geis). 저작권은 하워드휴즈 의학연구소 (Howard Hughes Medical Institute) 소유임. 허가 없이 전재 금지.]

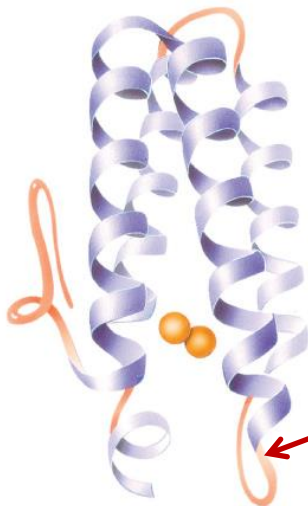
단백질의 2차 구조 (α -helix)



단백질의 α -helix 구조



β -헤모글로빈 소단위체



마이오헴에리스린

그림 4.3 α -나선을 상당량 가지고 있는 두 가지 단백질의 3차원 구조. 나선은 리본이 규칙적으로 감겨 있는 모양으로 나타났다. 마이오헴에리스린(myohemerythrin)은 무척추동물의 산소-운반 단백질이다.

α -나선의 파괴

α -나선이 파괴되는 이유

- 고리구조를 가진 프롤린이 존재할 때
(α -아미노산이 수소결합을 할 수 없다.)
- 동일한 전하의 곁사슬이 인접해 있을 때 (정전기적 반발력)
- 부피가 큰 곁사슬이 공존할 때
(공간 배치 상의 반발력)

→ α -나선을 안정화하는 수소결합이 방해받는다.

2. 단백질의 2차 구조

나) β -병풍구조

- 주름모양 유지
- 탄소간의 거리는 $3.5\text{\AA}$
- more open and extended structure
- 수소결합 (다른 polypeptide 간의)이 구조를 안정화시킨다.
- 견섬유의 silk fibroin

β-병풍구조

1. 평행
2. 역평행

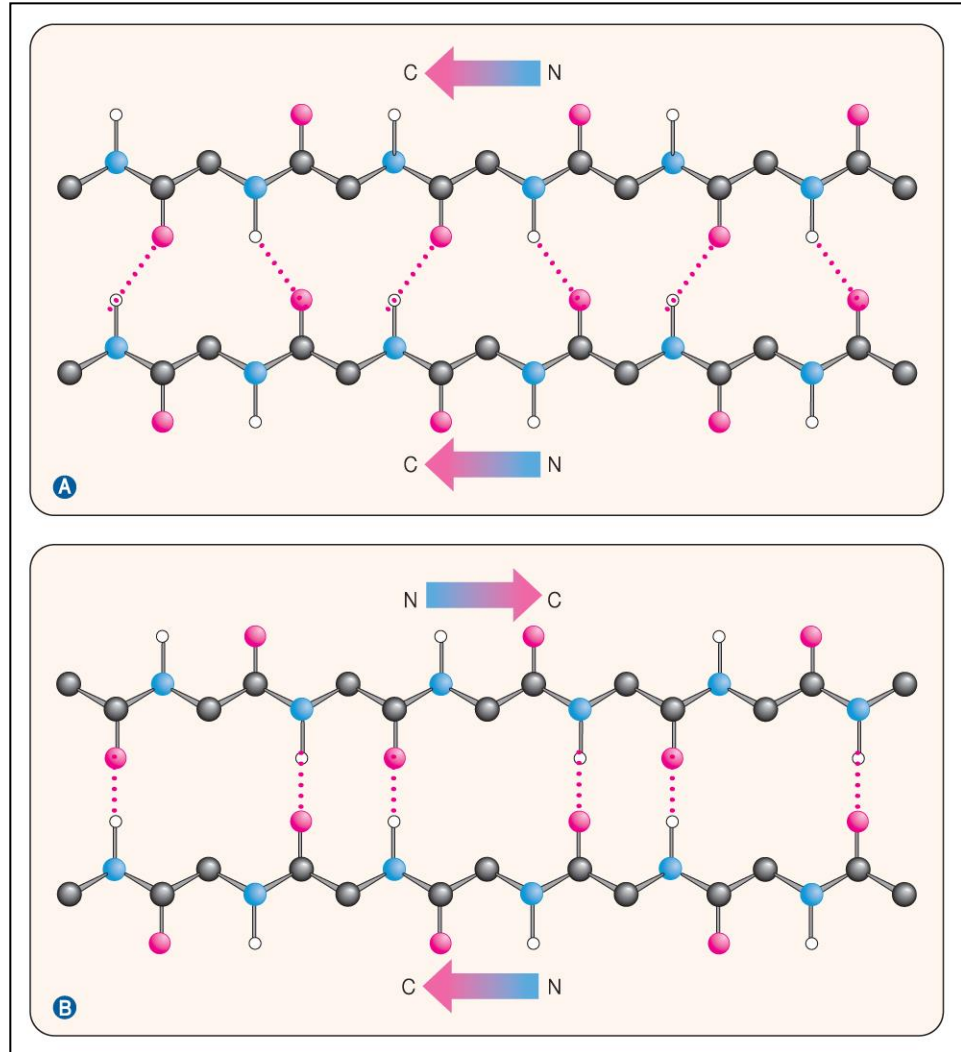


그림 4.4 β-병풍구조에서의 수소결합. 수소결합 배열 상태를 공-막대 모델을 사용하여 나타냈다. (A) 평행형 β-병풍구조, (B) 역평행 β-병풍구조.

β -병풍구조

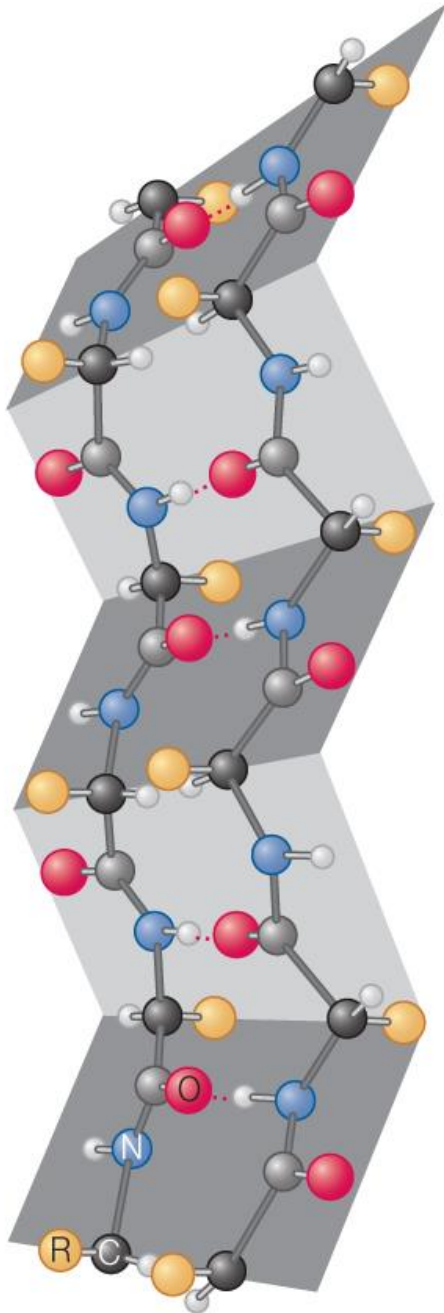
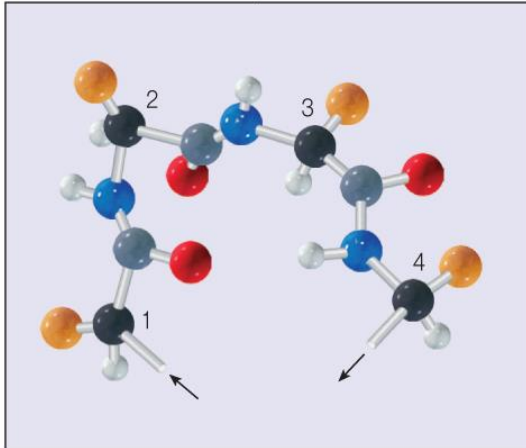


그림 4.5 역평행 β -병풍구조 배열의 3차원 형태. 사슬이 서로 접혀 포개져 있는 형태가 아니라 완전히 펼쳐져 있는 입체구조이다. [삽화: 어빙 가이스(Irving Geis). 저작권은 하워드휴즈 의학연구소(Howard Hughes Medical Institute) 소유임. 허가 없이 복사 금지.]

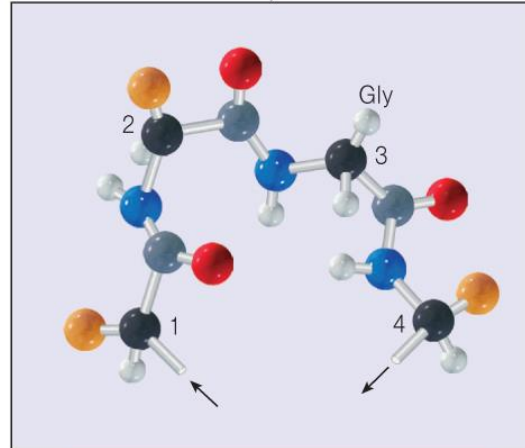
A

제I형 역선회. 잔기 3에서는 결사슬(금색)이 고리의 바깥쪽에 놓여 있어서 이 자리에는 어떤 아미노산도 올 수 있다.



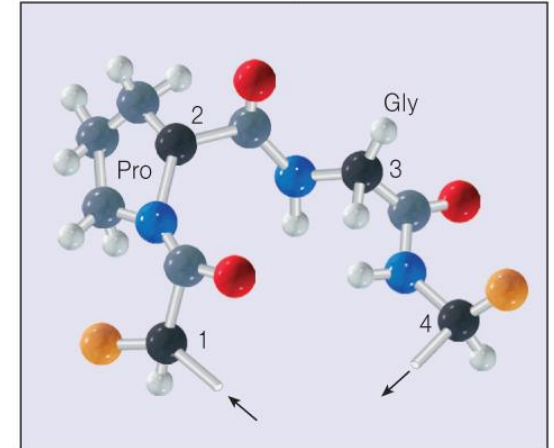
B

제II형 역선회. 잔기 3의 결사슬은 제I형의 위치에서 180° 회전되어 있어서 고리의 안쪽에 놓여 있다. 글라이신의 수소 결사슬만이 이 공간에 맞게 들어갈 수 있으므로, 제II형의 세 번째 잔기는 글라이신이어야만 한다.



C

5개의 원자로 된 프롤린 고리는 역선회에 맞는 기하학적 구조를 가지고 있다. 프롤린은 보통 역선회의 두 번째 잔기로 나타난다. 여기에 나타난 역선회 구조는 제III형으로, 세 번째 잔기에 글라이신이 있다.

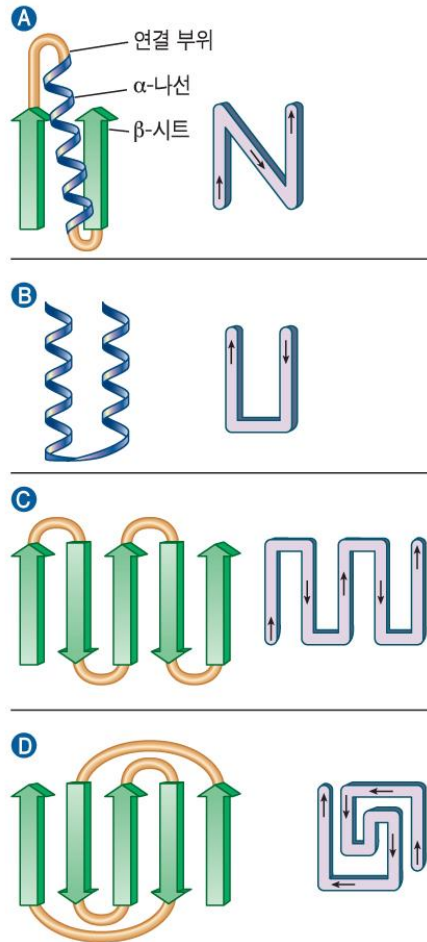


● α-탄소	● 질소
● 탄소	● 산소
● 수소	● 결사슬

그림 4.7 역선회의 구조. 화살표는 폴리펩타이드 사슬의 방향을 나타낸다.

초 2차 구조:

α 와 β 구조가 반복되면서 생기는 독립적인 접힘



The Dipylon Amphora in the geometric style, c750 BC/ National Archeological Museum, Athens, Greece/The Bridgeman Art Library

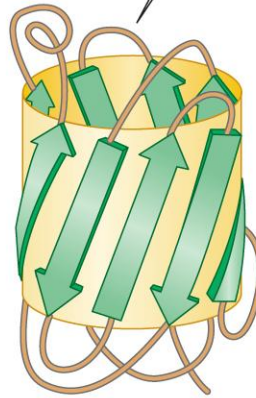
그림 4.8 초2차 구조의 모식도. 화살표는 폴리펩타이드 사슬의 방향을 나타낸다. (A) $\beta\alpha\beta$ 단위체, (B) $\alpha\alpha$ 단위체, (C) β -늑문구조, (D) 그리스 열쇠 문양 구조, (E) 단백질 구조에서 그리스 열쇠 문양 구조 모티프는 고대 그리스 꽃병의 기하학적 문양과 닮아서 그 이름이 유래하였다.

그림 4.9 몇 가지 β -원통구조 배열.

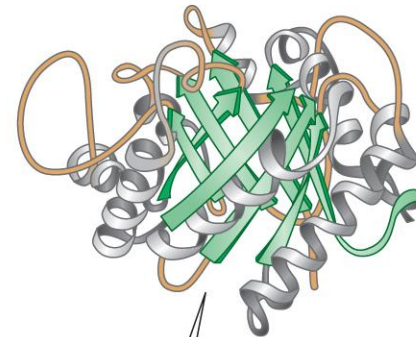
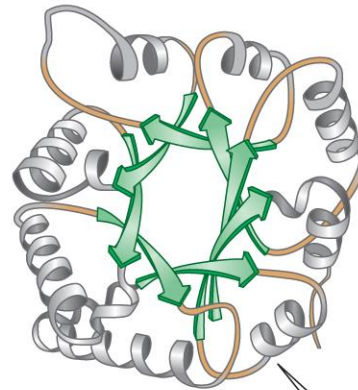
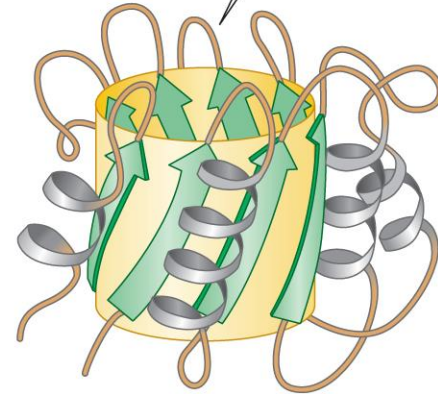
A
연결되어 있는 일련의 β -늑문구조. 이 배열은 클로스트리듐 파스퇴리아눔(*Clostridium pasteurianum*, 옮긴이 주: 포자를 형성하는 막대형 박테리아의 일종)의 루브레독신(rubredoxin) 단백질에서 발견된다.



B
그리스 열쇠 문양 형태는 사람의 프리알부민에서 발견된다.



C
교대로 나오는 $\beta\alpha\beta$ 단위체를 포함하고 있는 β -원통구조. 이 배열은 닭 근육에 있는 3탄당인산 이성화효소에서 발견된다.



D
3탄당인산 이성화효소의 폴리펩타이드 골격을 위쪽과 옆쪽에서 본 모습. 실제로 β -원통구조가 존재하며 그 바깥쪽에 α -나선 부분들이 놓여 있는 것에 주목하라.

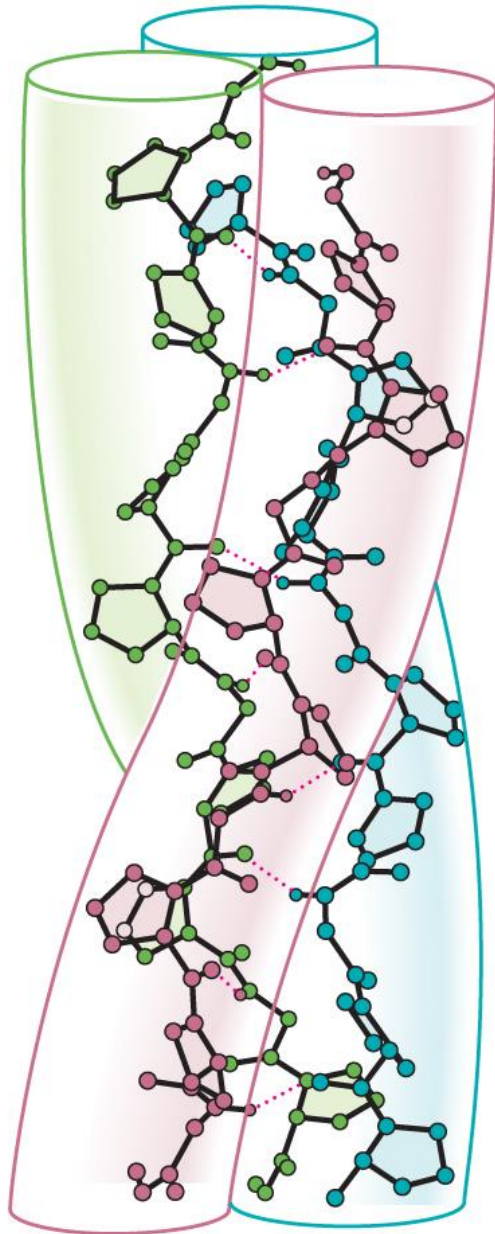
2. 단백질의 2차 구조

다) 콜라겐 3중나선구조

- α -나선구조와 비슷함
- 피부, 뼈 등을 구성
- 800개의 아미노산으로 구성
- 아미노산의 배열 순서가 특이함

X-Pro-Gly 혹은 X-Hyp-Gly

- 3개의 나선이 꼬인 트로포콜라겐을 형성한다.
- Lys과 His 분자간의 교차결합에 의해 안정화
- 나이가 많아질수록 교차결합 증가 → 질겨짐



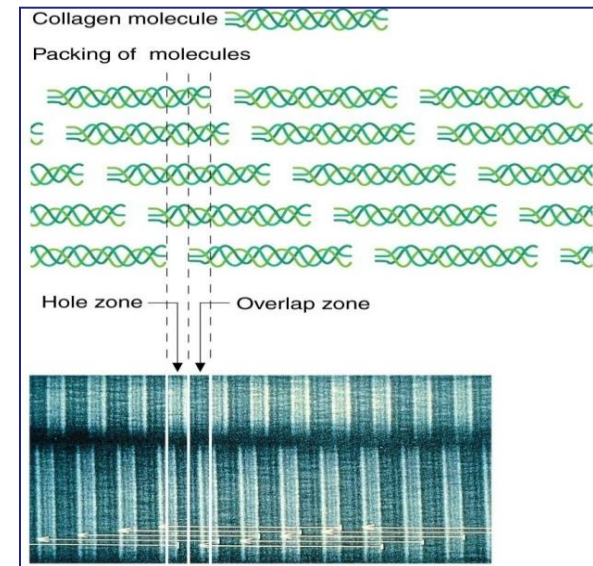
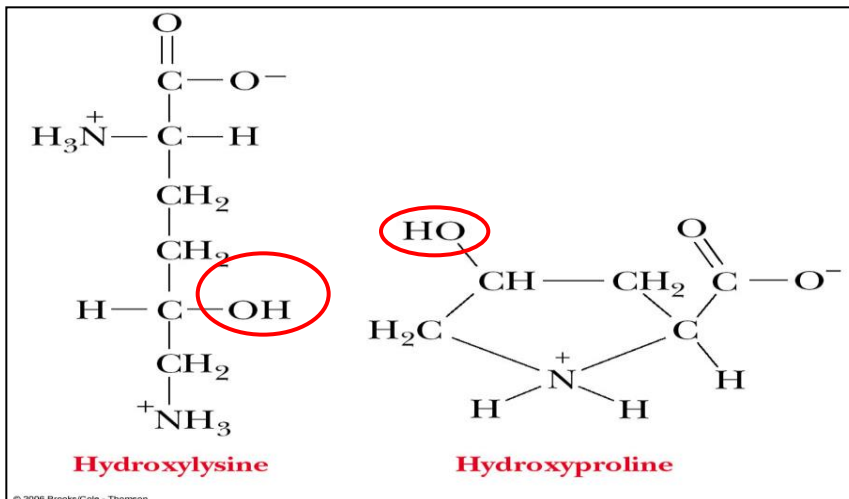
3중 나선 (트로포콜라겐)

- 불용성 섬유
- 길이 300 nm, 지름 1.5 nm
- MW 300,000

그림 4.10 3중나선. (Gly—Pro—Pro)의 중합체는 3개의 좌회전성 나선 사슬들로 구성되어 있으며, 이것들이 콜라겐 구조처럼 우회전성으로 감겨 있는 3중나선이다. [출처: M. H. Miller and H. A. Scheraga, 1976, Calculation of the structures of collagen models. Role of interchain interactions in determining the triple-helical coiled-coil conformations. I. Poly(glycyl-prolyl-prolyl). Journal of Polymer Science Symposium 54:171-200. © 1976 John Wiley & Sons, Inc.의 허가를 받은 후 게재함.]

Collagen 구조의 특이성

- 3 개의 아미노산이 반복되는 특성
X-Pro-Gly, 혹은 X-Hyp-Gly
(pro + Hyp = 30% 차지, Gly 1/3 차지)
- Hyp은 수소결합을 형성하여 콜라겐 나선간의 결합력을 증가시킨다



괴혈병과 콜라겐과 비타민C의 관계

- Hyp가 많아야 단단한 콜라겐이 합성된다.
- Hyp의 합성에는 Prolyl hydroxylase가 관여한다.
- Prolyl hydroxylase 작용에는 Fe^{++} (환원형)이 필요하다.
- Fe가 환원형을 유지하는데 비타민 C가 필요하다.
- 비타민 C가 결핍되면 Prolyl hydroxylase 활성이 저하된다.
- Hyp가 감소하면 수소결합의 감소로 콜라겐구조가 약해진다
- 출혈이 쉽게 발생한다.

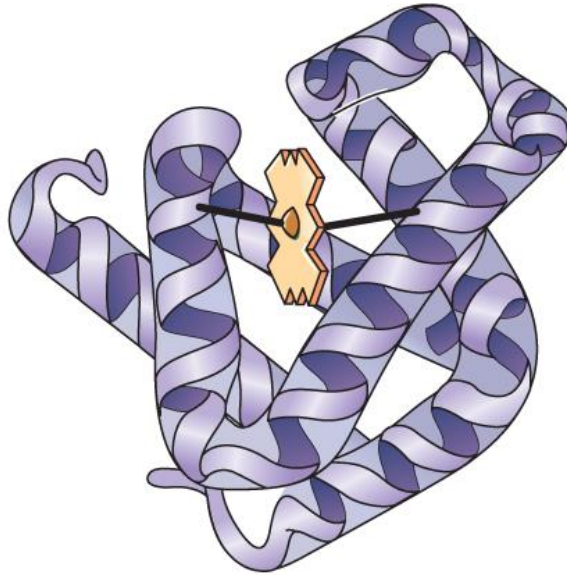
단백질의 입체 구조 형태

- Fibrous protein (섬유상 단백질)
 - 콜라겐 (α 나선구조)
 - 모직 섬유 (α 나선구조 - keratin)
 - 실크: β -병풍 구조
- Globular protein (구형 단백질)
 - α 와 β 구조가 섞여 있으며
 - 수용성이다.
 - 헤모글로빈, 운반단백질

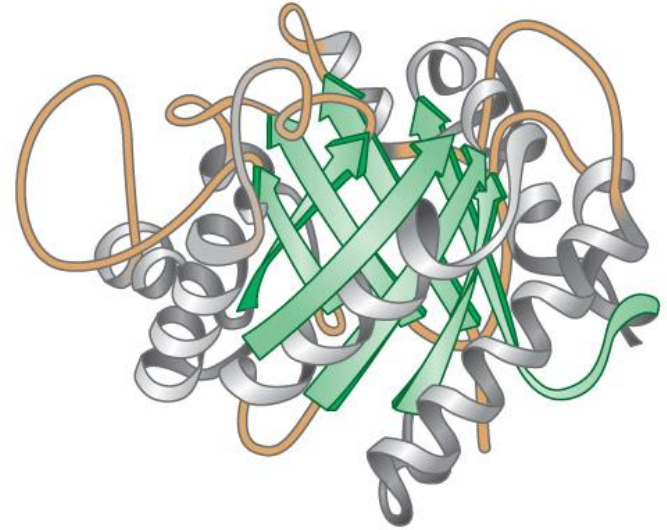
단백질의 형태적 분류



필라멘트
(4개의 원섬유가
오른쪽으로 꼬임)



마이오글로불린, 일종의 구형 단백질

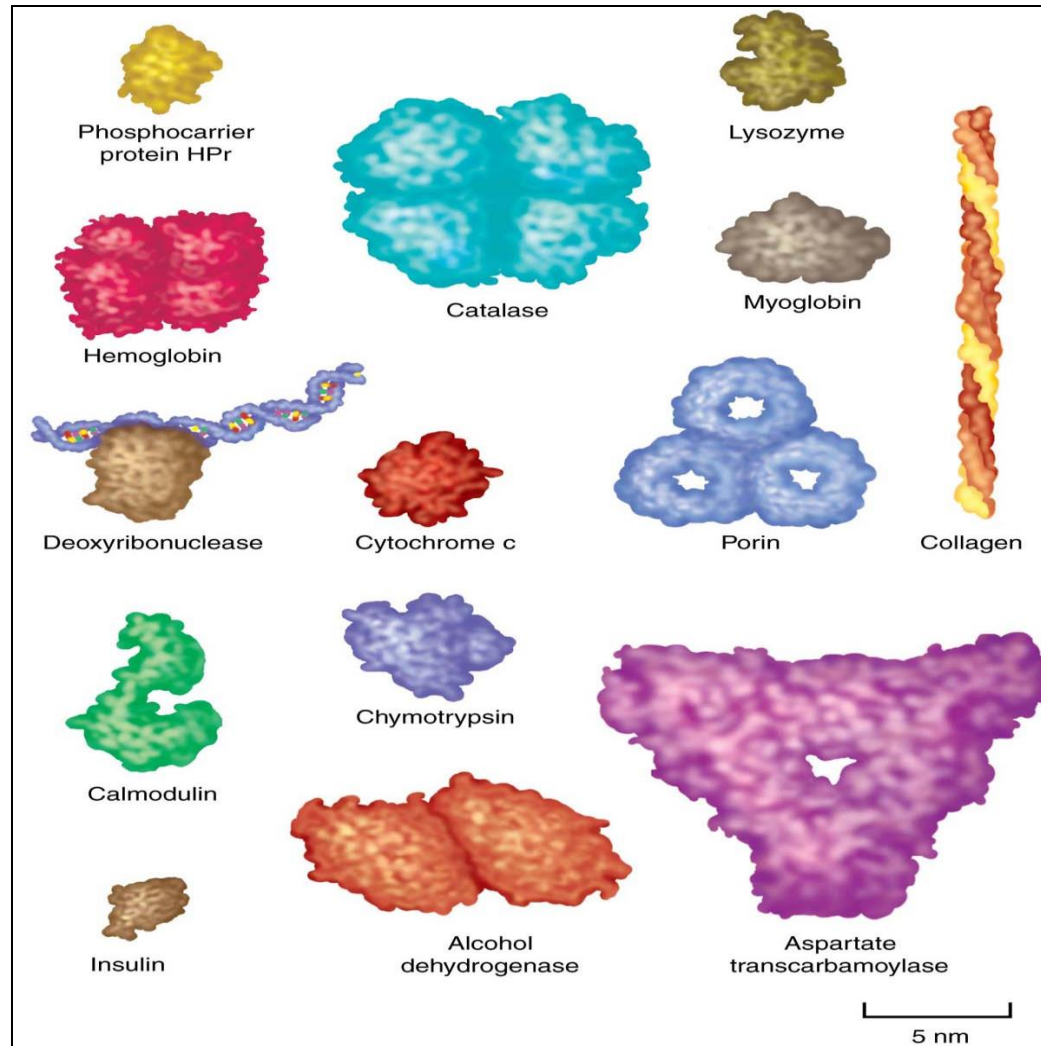


A 섬유상 단백질과 구형 단백질의 일부분에 대한 개요도.

B 구형 단백질. α -나선은 회색 리본으로, β -시트는 초록색 화살표로, 무작위 코일은 황색으로 나타냈다.

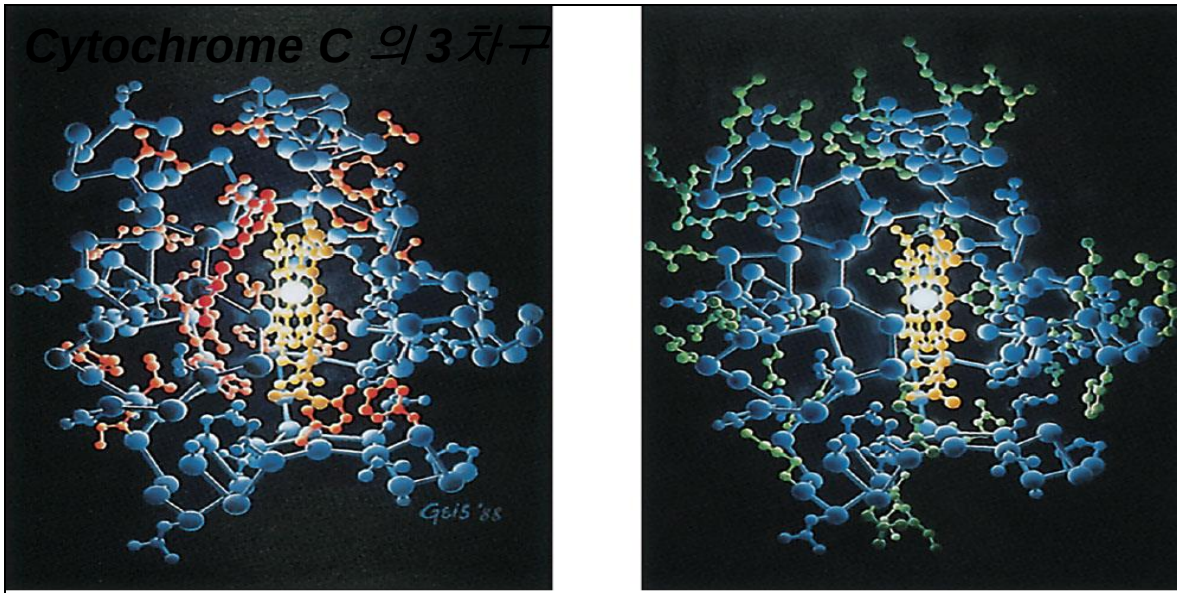
그림 4.11 섬유상 단백질과 구형 단백질 모양의 비교.

단백질 형태의 다양성

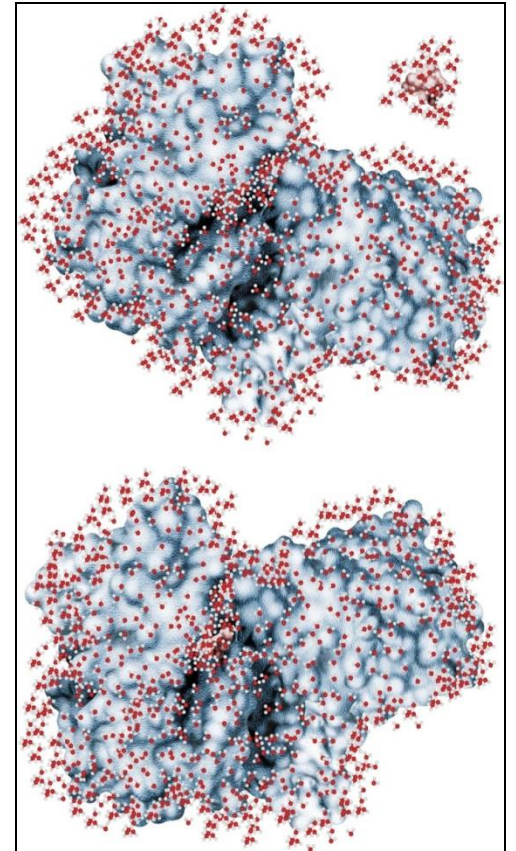


3. 단백질은 왜 접히는 걸까?

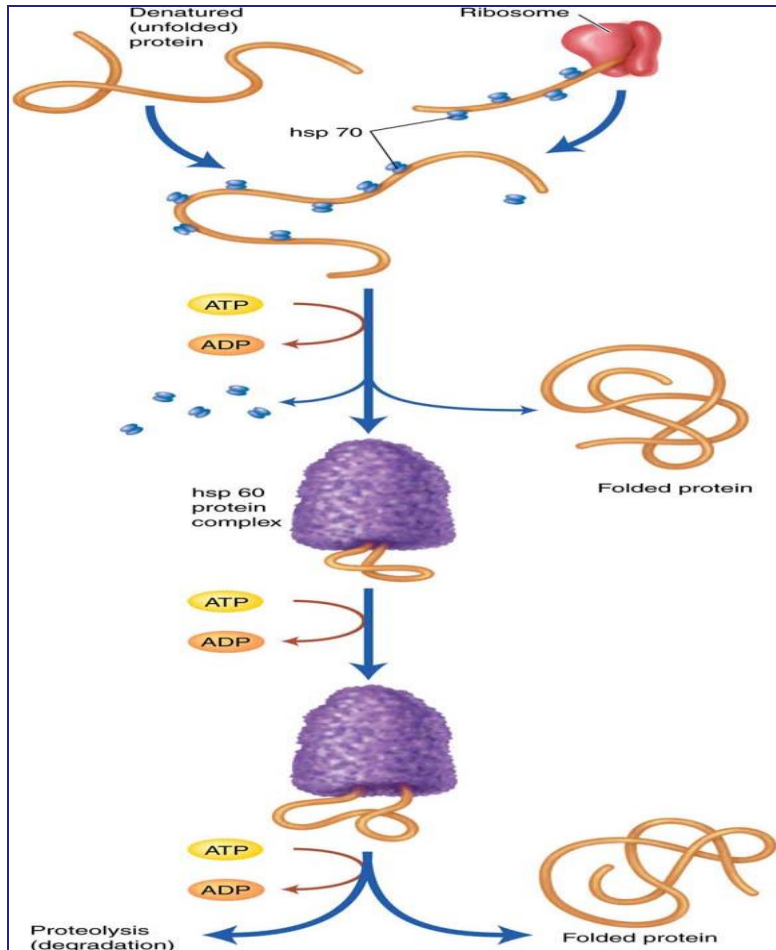
- 단백질은 수화되어있다
- 친수성 곁사슬은 단백질의 외부에 배치 (초록색)
- 소수성 곁사슬은 단백질의 내부에 위치 (붉은색)
- 소수성 상호작용에 의해 안정화



Cytochrome c의 3차구조



단백질이 3차 구조로 접힘을 돕는 단백질



Chaperones

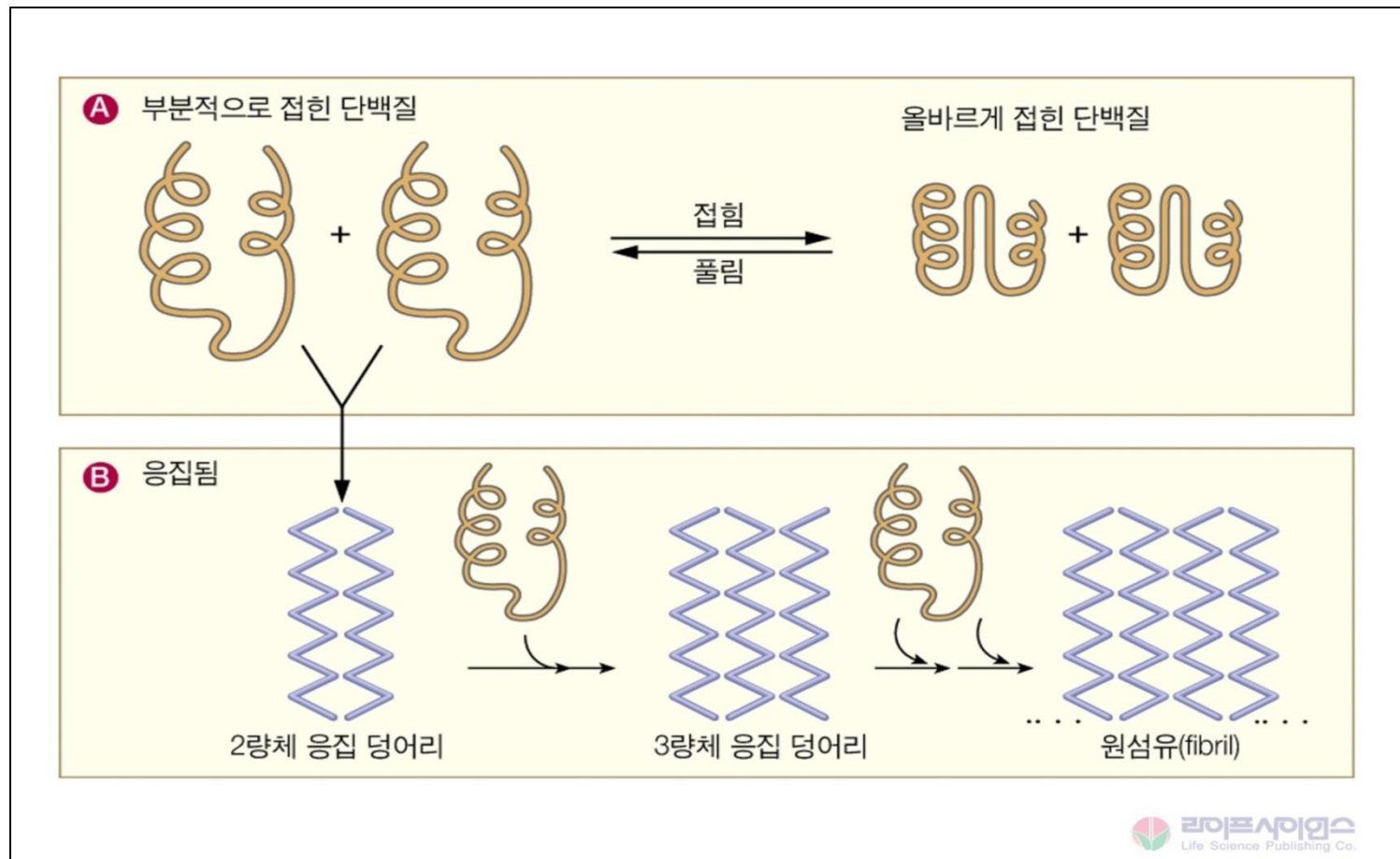
Hsp70

heat shock protein

MW 70,000)

단백질 접힘의 중요성

- 비정상적 단백질은 주변의 다른 단백질과 반응하여 침전
- 알츠하이머, 파킨슨병, 낫세포빈혈증 등



단백질의 3차 구조를 안정화시키는 힘

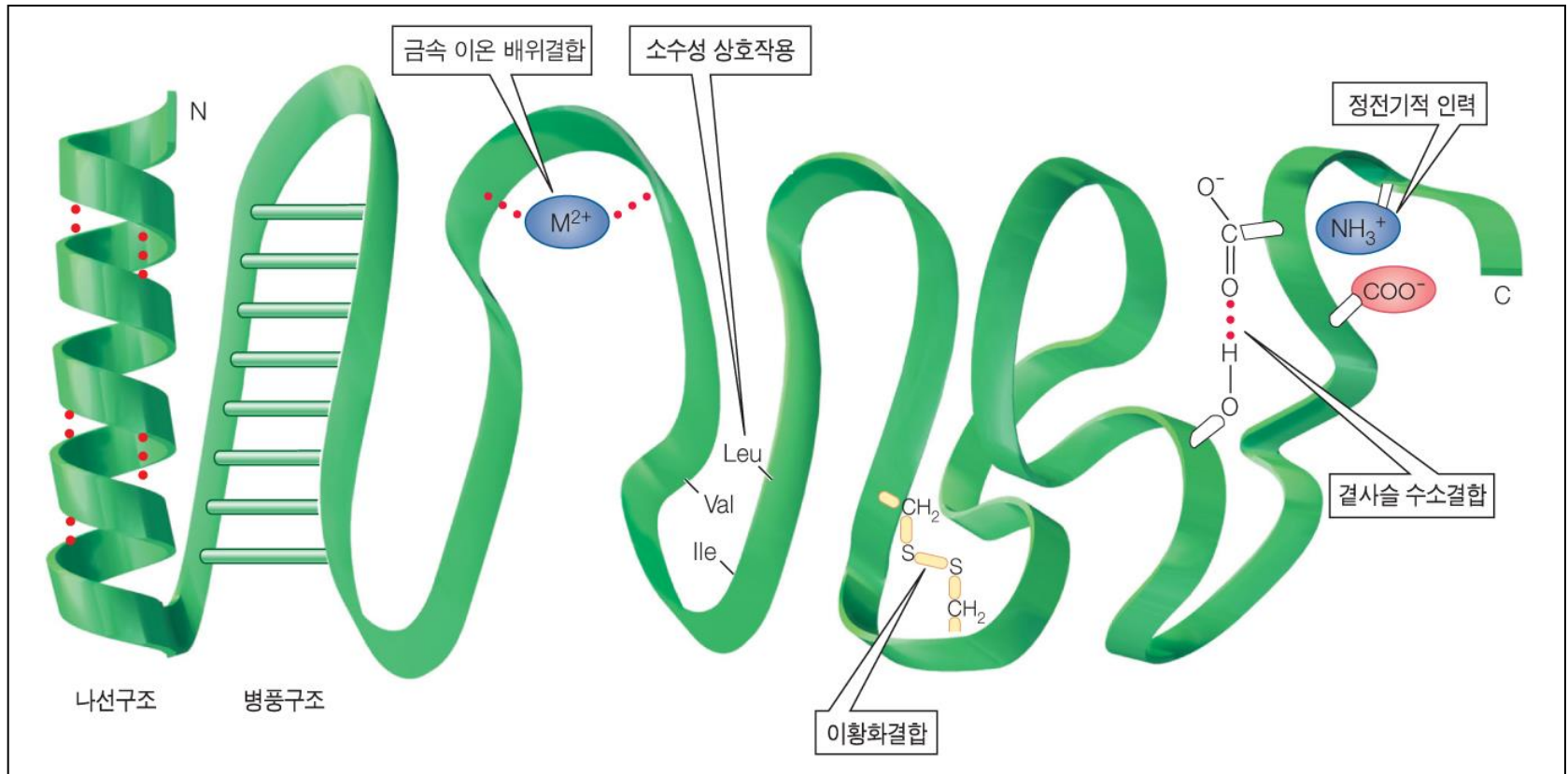


그림 4.12 단백질 3차 구조를 안정화시키는 힘. 골격이 수소결합으로 안정화되어 있는 구조는 두 가지로, 나선구조와 병풍구조라는 것에 주목하라. 골격이 수소결합으로 안정화되어 있는 것은 비록 2차 구조의 일부이지만, 골격이 취하고 있는 입체구조 때문에 결사슬이 취할 수 있는 배열에 제약이 생긴다.

단백질 3차 구조를 안정화시키는 힘

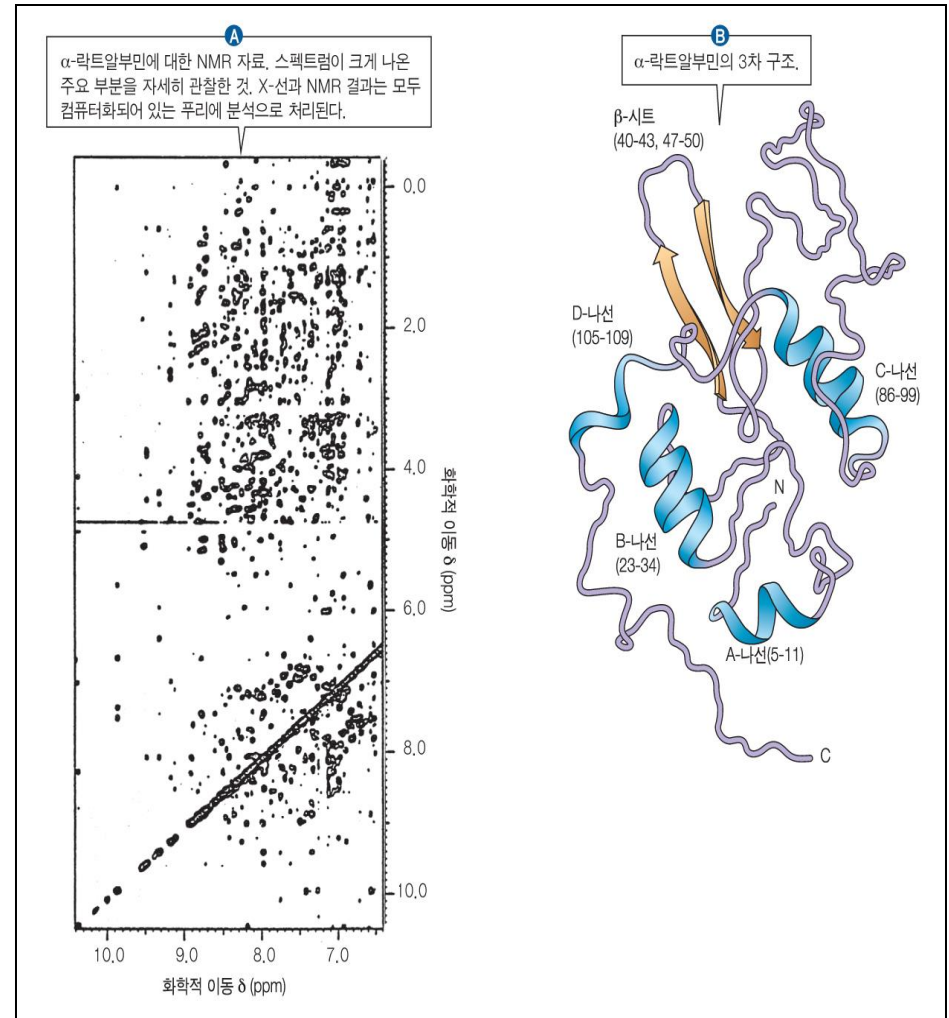
- ① 공유결합--- 이황화결합
- ② 염교
- ③ 수소결합
- ④ 소수성결합
- ⑤ 반데르발스결합

4. 단백질의 3차 구조

- 단백질 분자 내 원자들의 3차원적인 배열
- 나선구조와 병풍구조의 상대적인 배열 그리고 곁 사슬의 입체구조를 말한다.

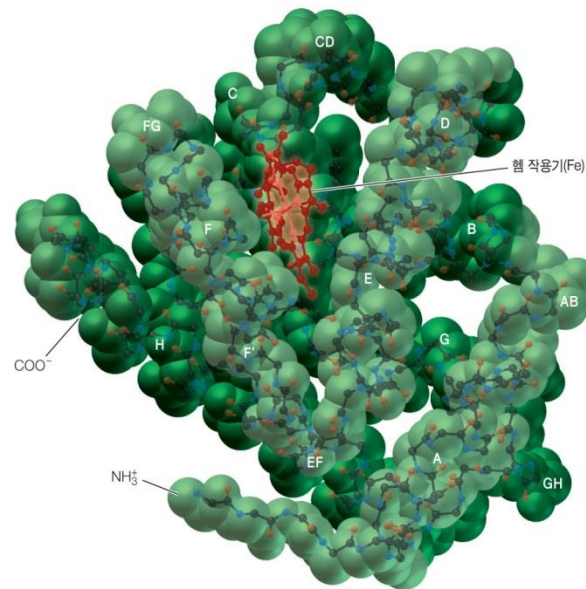
단백질의 3차 구조를 결정하는 방법

- X선 결정학
- 핵자기공명분광학
(NMR spectroscopy)



4. 단백질의 3차 구조

- 미오글로빈
- 3차 구조를 가진 대표적인 단백질
- 구형 단백질



Myoglobin의 특징

- ① X-ray 결정학에 의해 결정된 최초의 단백질
- ② 단백질 + 헴 (Heme) - 보결분자단
- ③ Oxygen carrier in muscle, 153 amino acids
- ④ 촘촘한 구조 (extremely compact)
- ⑤ α -나선구조 (75%)--- 수소결합에 의해 안정화
4개의 proline 잔기--- α -나선 방해 $\rightarrow$ 나선이 풀린 구조
- ⑥ β -시트구조는 없다
- ⑦ 3차 구조의 내부--- 헴 작용기는 소수성의 단백질 내부 주머니에 비공유결합으로 결합되어 있다.

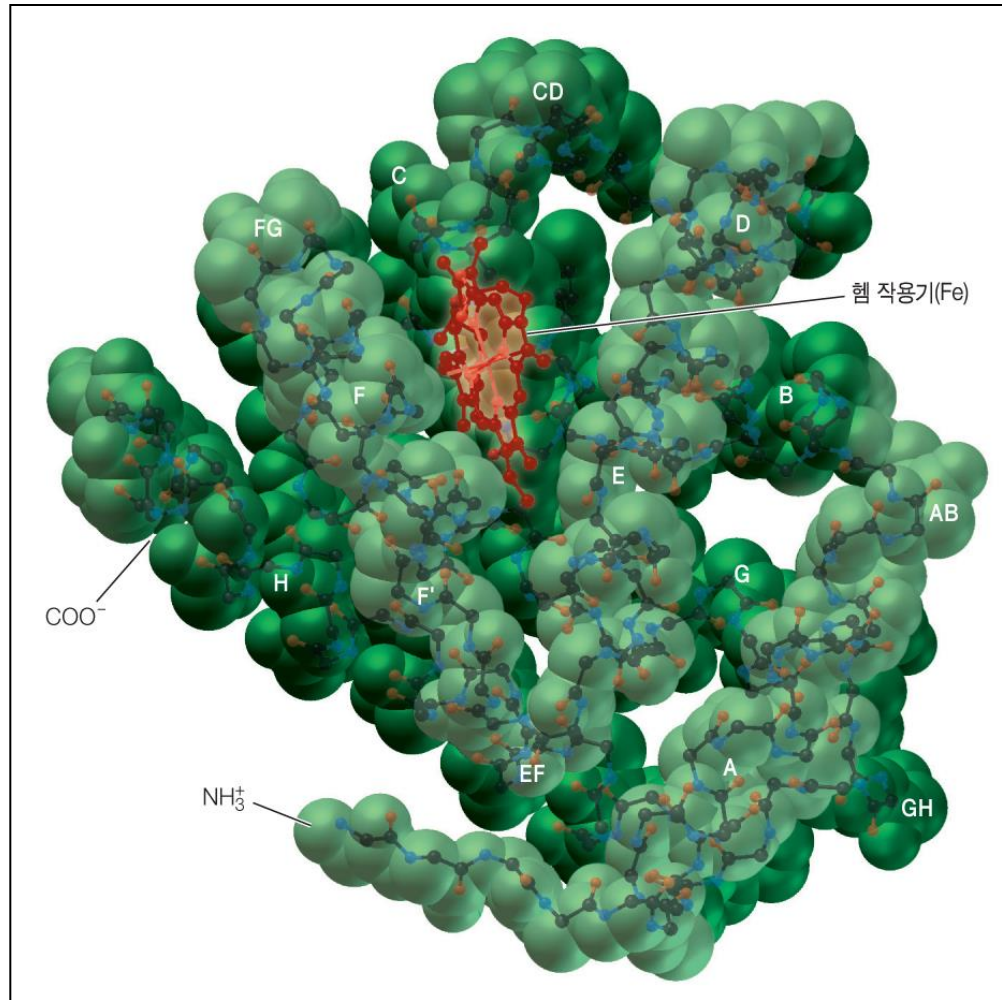


그림 4.14 마이오글로빈의 구조. 펩타이드 골격과 헴 작용기를 공간-채움 모델 위에 겹쳐서 나타냈다. 나선 조각은 문자 A~H로 표기했다. NH_3^+ 와 COO^- 는 각각 N-말단과 C-말단을 나타낸다.

헴 작용기의 구조 (protophyrin IX + Fe)

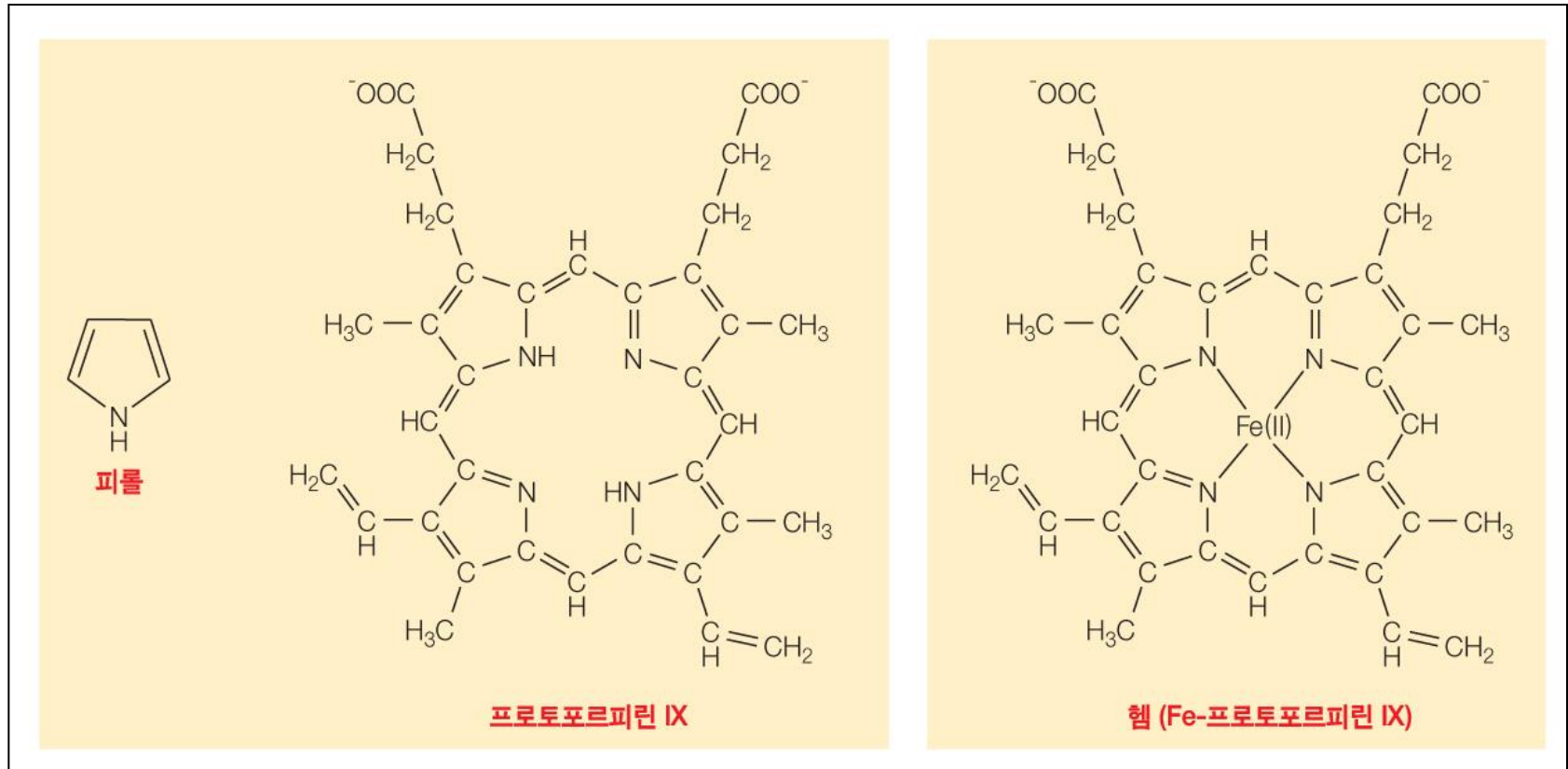
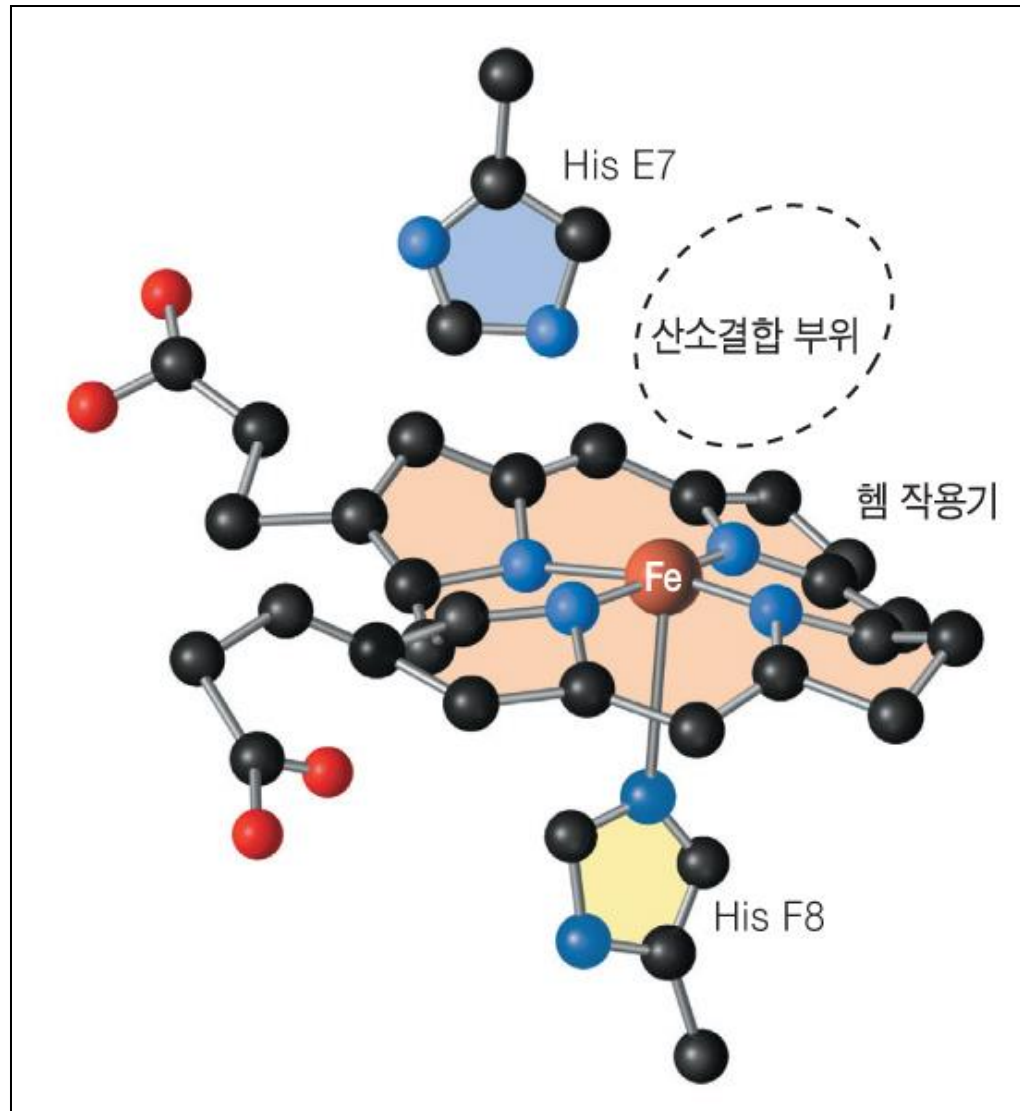
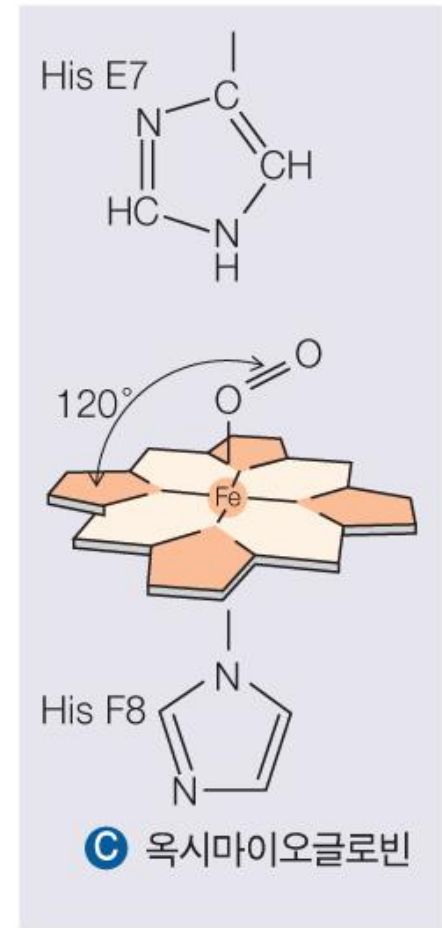
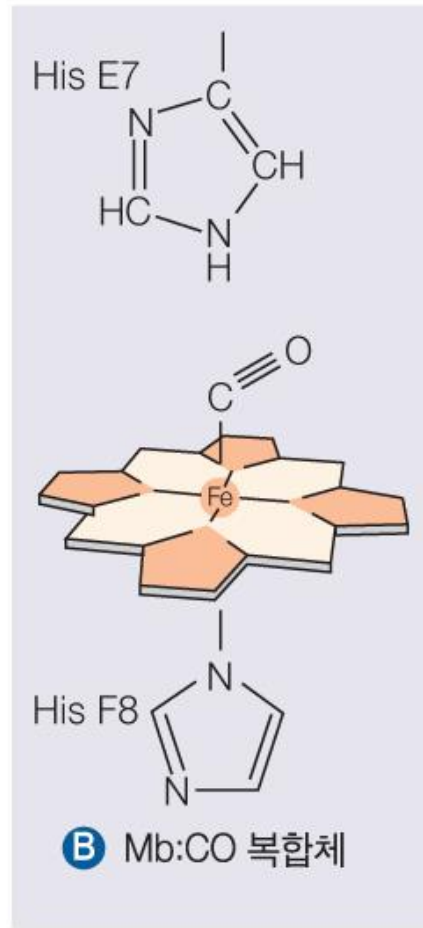
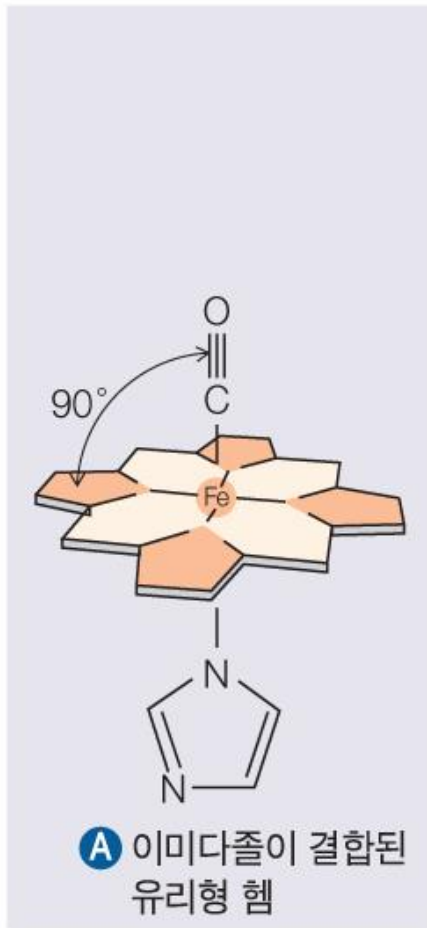


그림 4.15 헴 작용기의 구조. 4개의 피롤 고리가 연결 작용기(—CH=)에 의해 연결되어 평면형 포르피린 고리를 형성하고 있다. 결사슬의 배치와 성질에 따라 포르피린 고리는 몇 가지 이성체가 가능하다. 헴 작용기에서 발견되는 포르피린 이성체는 프로토포르피린 IX이다. 프로토포르피린 IX에 철이 들어가면 헴 작용기가 만들어진다.

헴 작용기에서 철의 역할



헴 작용기에 산소와 이산화탄소의 결합

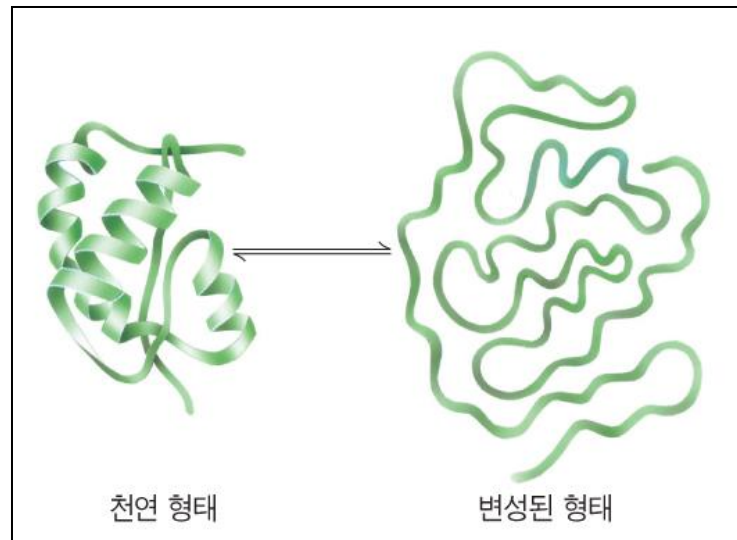


산소는 헴에 느슨하게 결합되어 있다.

- 단백질의 HisE70이 일산화탄소와 산소의 결합을 방해한다.
- 일산화탄소는 산소보다 철에 대한 친화력이 강하다(25,000배).
- 헴이 단백질로부터 유리되면 철은 산화되어 산소를 결합하지 못한다.

5. 단백질의 변성

- 3차 구조를 유지하는 모든 비공유 결합과 이황화결합이 파괴되어 단백질의 꼬인 구조가 풀린 상태
- 1차 구조를 유지하는 펩타이드 결합을 제외한 모든 결합이 풀린 상태



변성을 유발하는 조건

① 온도:

- 높은 열은 진동을 촉진하여 3차 구조를 파괴

② pH :

- 단백질의 전하 변화
→ 정전기적 결합 방해하여 구조 변화

③ Sodium dodecyl sulfate (SDS):

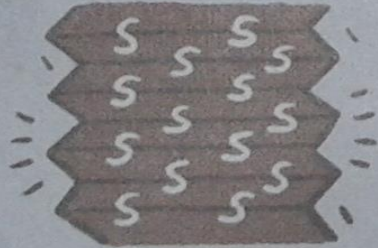
- 단백질의 정전기적 결합 방해
- 단백질의 소수성 결합 방해

변성을 유발하는 조건

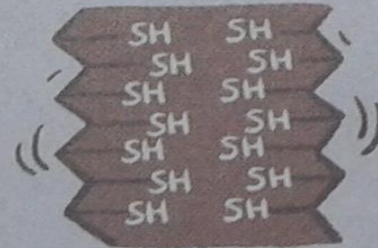
- ④ Urea 와 guanidine hydrochloride
 - 단백질과 수소결합하는 힘이 강하다
 - 단백질의 수소결합을 방해
 - 단백질의 소수성결합 방해

- ⑤ β - Mercaptoethanol(β -머캅토에탄올)
 - 이황화결합을 환원시킨다.
 - 공유결합을 파괴한다.
 - 요소를 첨가하면 이황화결합의 파괴가 쉬워진다.

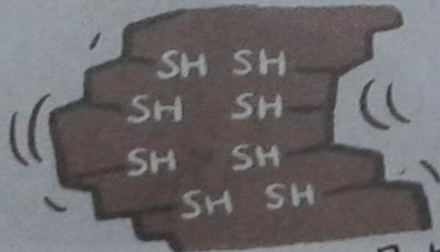
파마의 원리: 단백질의 변성



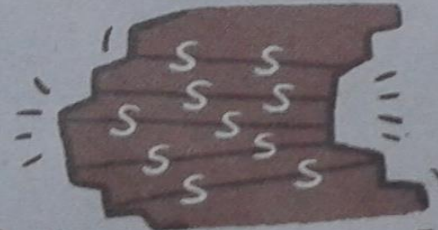
① 머리카락 속의 황(S) 원자들은 원래 서로 단단하게 연결되어 있어.



② 머리카락에 파마약을 발라 수소(H)를 공급하여 황 원자들의 연결을 끊는 거야.



③ 머리카락을 원하는 모양으로 구부린 다음...



④ 중화제를 발라 다시 황 원자들의 결합을 단단하게 만들면, 파마 끝!

이것이 파마의 원리지.



그림: 장영

변성된 3차 구조의 재생

" Sequence specifies conformation "

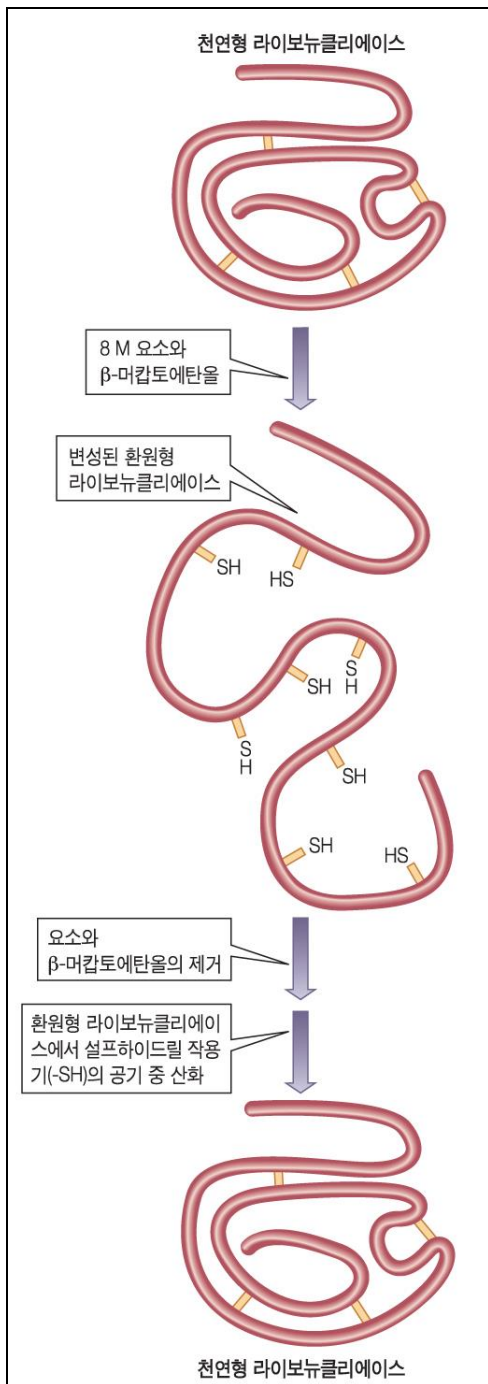
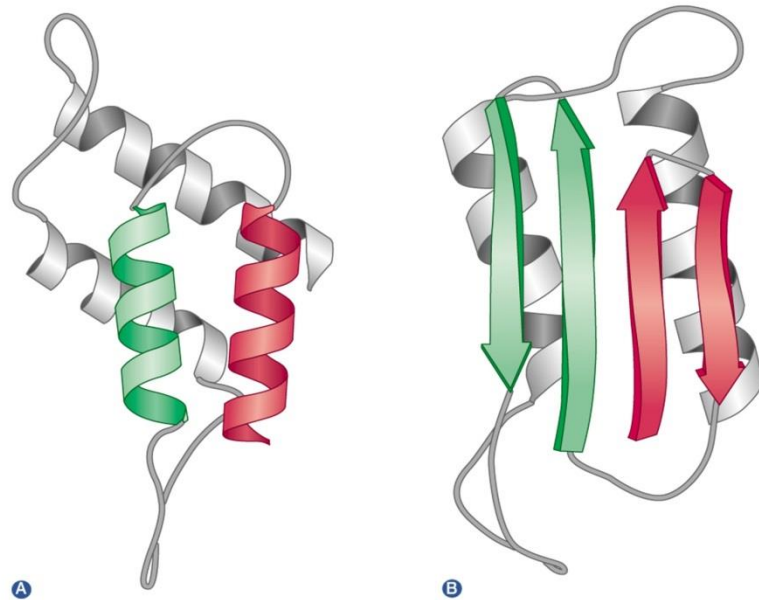


그림 4.19 라이보뉴클리에이스의 변성과 재접힘. 단백질 라이보뉴클리에이스는 요소와 머캅토에탄올의 작용에 의해 완전히 변성될 수 있다. 변성 조건이 제거되면 활성이 회복된다.

프리온 (Prions)

- 1997년 Stanley Prusiner 노벨상 수상
- 광우병을 일으키는 MW 28,000의 작은 단백질
- 신경조직의 세포막에서 발견됨
- 비정상적인 prions은 정상적인 단백질을 비정상적인 형태로 만든다.

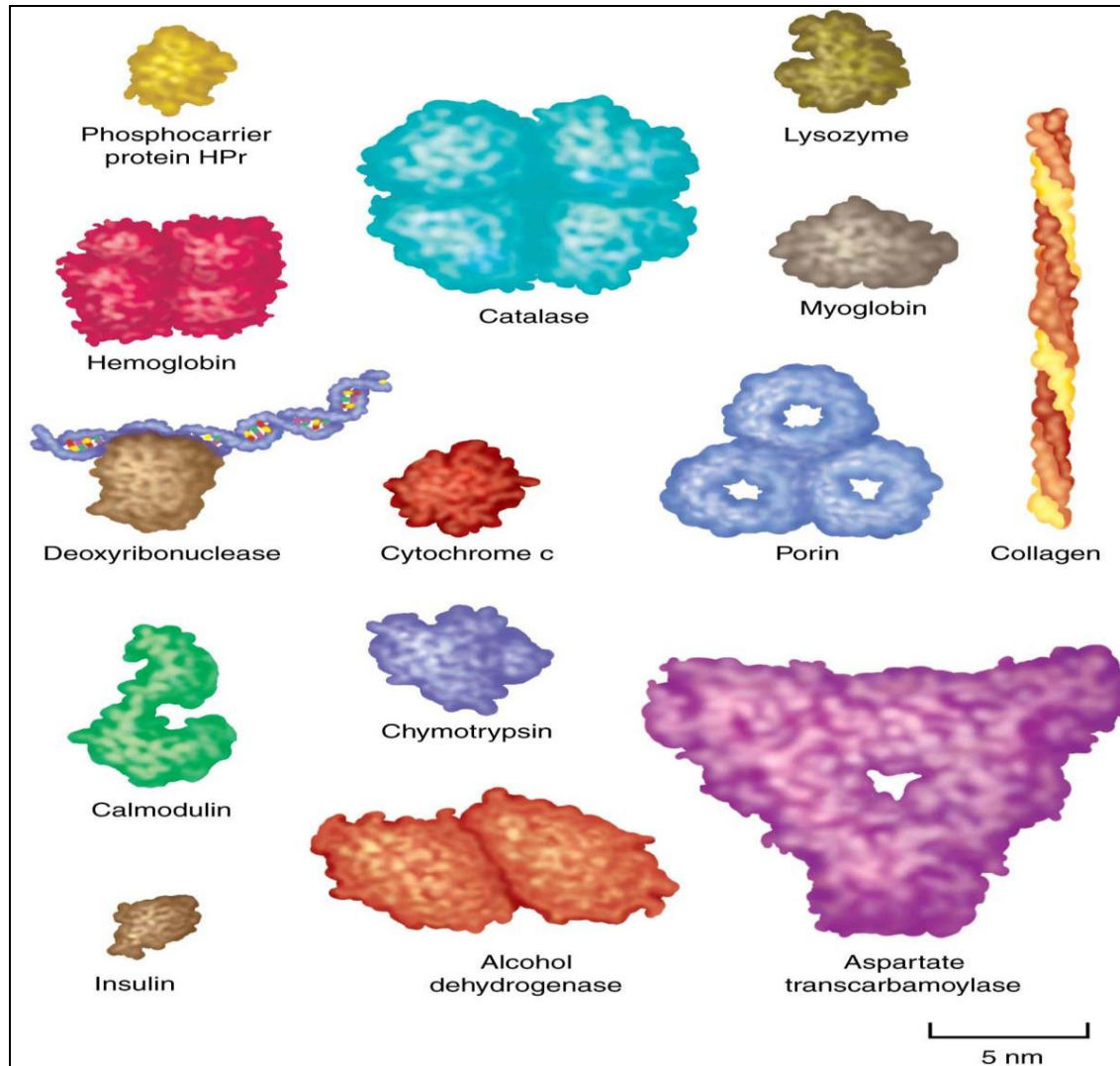


(A) 정상적인 프리온 구조(PrP). (B) 비정상적인 프리온(PrP^{Sc}).

6. 단백질의 4차 구조

- 둘 이상의 폴리펩타이드 사슬로 이루어진 단백질
- Dimers(이량체)
- Trimers(삼량체)
- Tetramers (사량체)
 - Oligomers 라고 한다.
- Subunit (소단위체)로 구성되어있고
Subunit끼리는 비공유결합으로 결합되어 있다

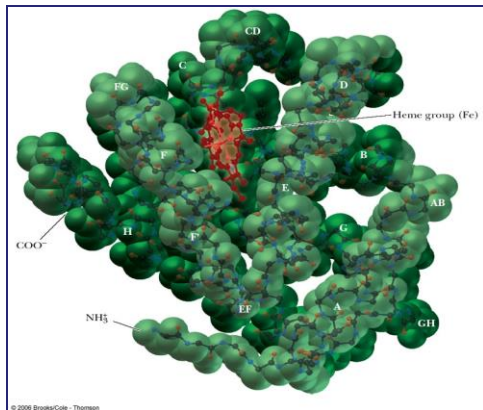
다음 중 4차 구조인 단백질은?



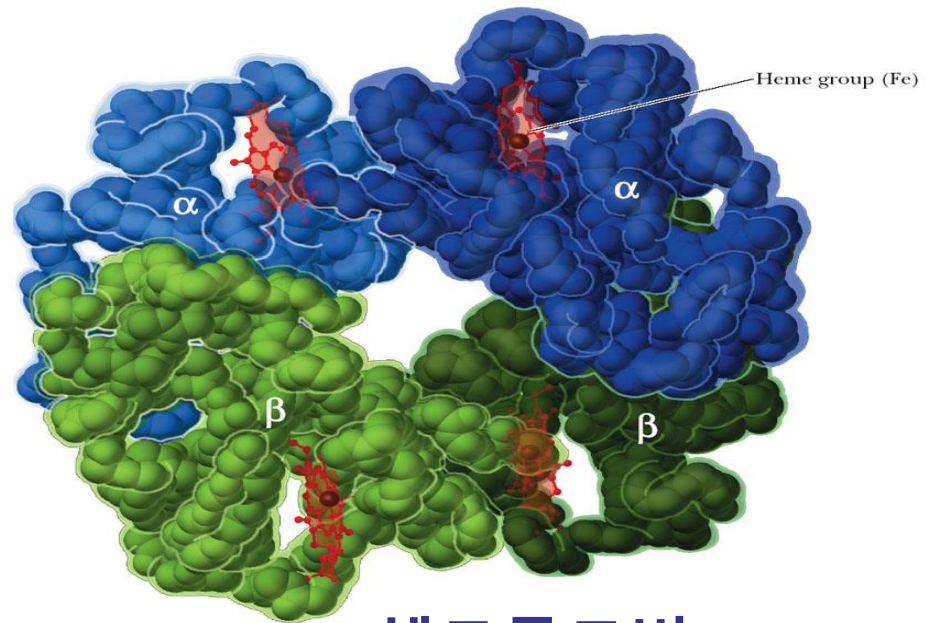
4차 구조 단백질 : 헤모글로빈

① 구조적 특성 :

- 4 polypeptide --- $\alpha_2\beta_2$
- 구형단백질 -- 직경 55 Å
- α 와 β chain 은 미오글로빈 구조와 유사하다



미오글로빈



헤모글로빈

4차 구조 단백질 : 헤모글로빈

② 기능적 특성: Oxygen/CO₂ carrier in blood

헤모글로빈과 미오글로빈의 차이점

- 헤모글로빈은 조직으로의 산소운반체 역할
- 미오글로빈은 근육에 산소를 저장하는 역할

미오글로빈과 헤모글로빈의 산소결합능 비교

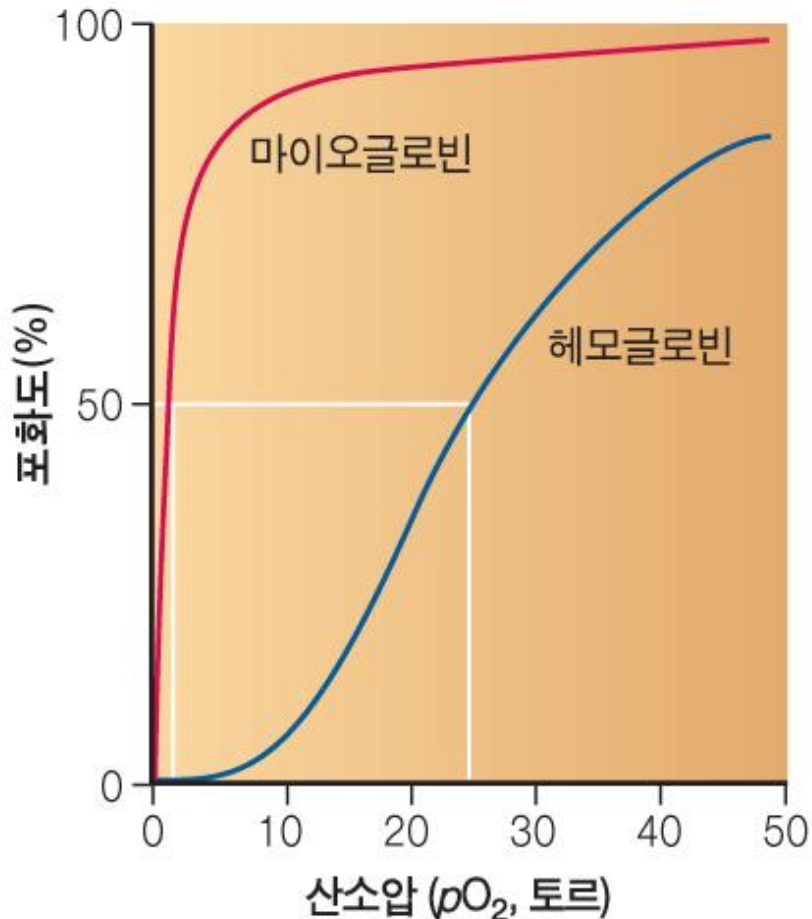
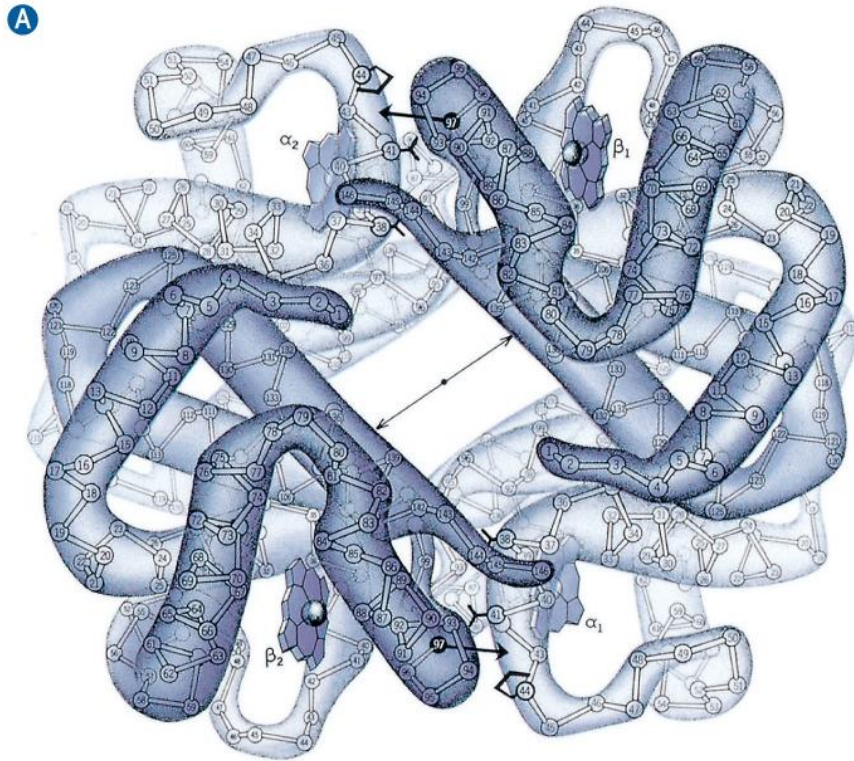


그림 4.21 마이오글로빈과 헤모글로빈의 산소결합 양상을 비교한 것. 마이오글로빈의 산소결합 곡선은 쌍곡선이고 헤모글로빈의 곡선은 S-자형이다. 1토르의 분압에서 마이오글로빈은 50%가 산소로 포화되어 있으나 헤모글로빈은 26토르의 산소분압이 될 때까지도 50% 포화도에 이르지 못한다.

헤모글로빈은 협동적으로 산소를 결합한다.

협동성은 산소 한 분자가 결합하면 다음 분자의 산소 결합이 쉬워진다는 의미다.

헤모글로빈의 산소 결합 시 입체구조 변화



탈산소형



산소결합형

산소 결합 시 소단위체가 더욱 가까워진다

헤모글로빈의 산소 결합력과 보어효과

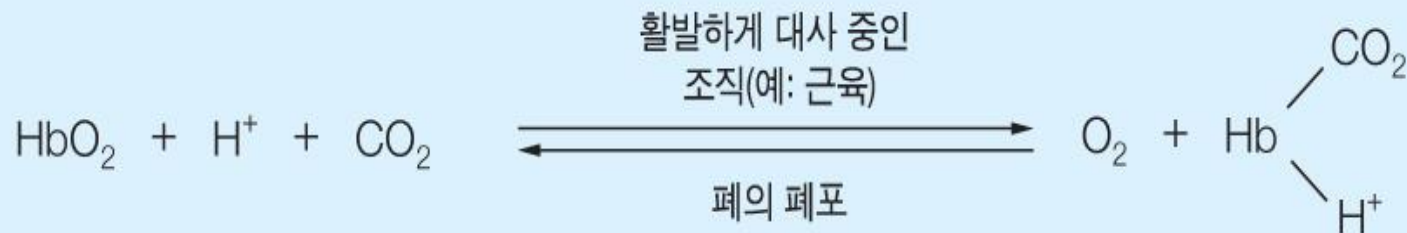


그림 4.23 보어효과의 일반적인 특징. 대사작용이 활발하게 일어나는 조직에서는 헤모글로빈이 산소를 방출하고 CO_2 및 H^+ 와 결합한다. 폐에서는 헤모글로빈이 CO_2 와 H^+ 를 둘 다 방출하고 산소와 결합한다.

보어효과: 수소이온의 증가 (pH의 감소)는 헤모글로빈의 산소결합력을 떨어뜨린다.

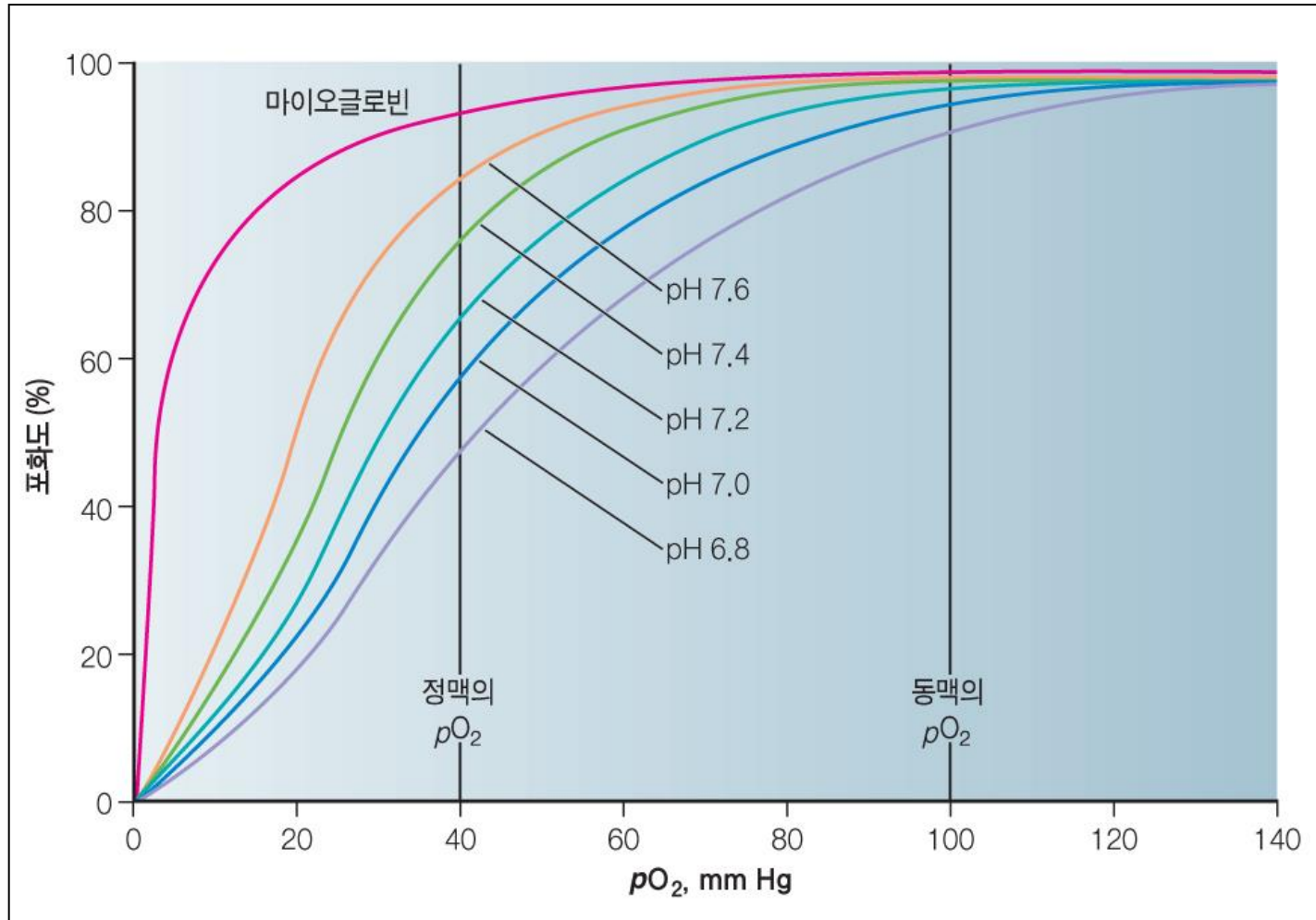
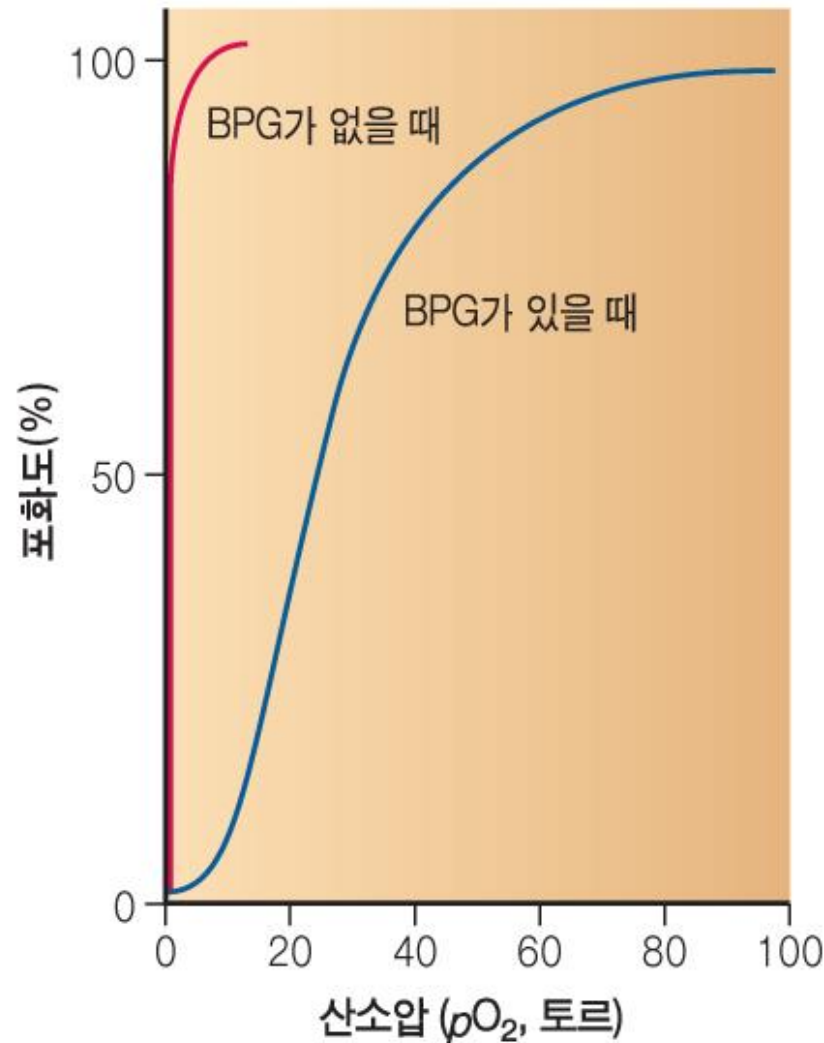


표 4.1 보어효과의 요약

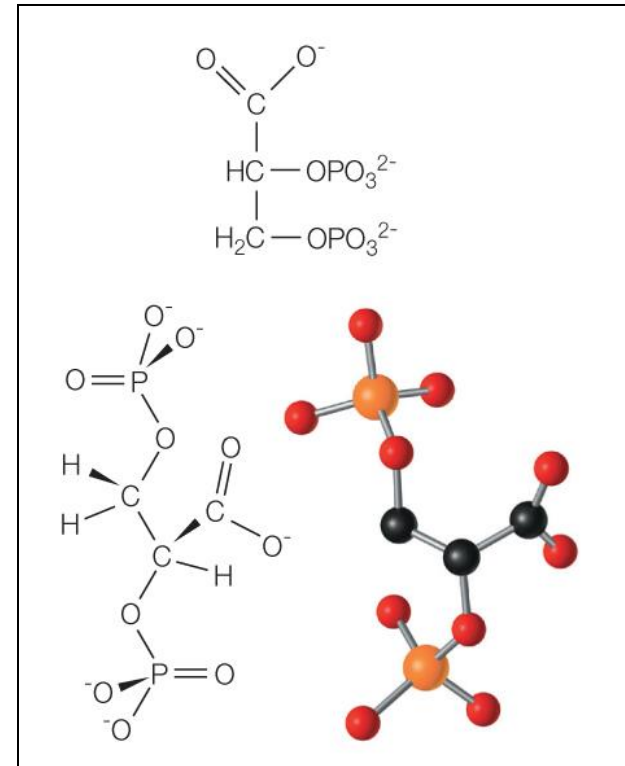
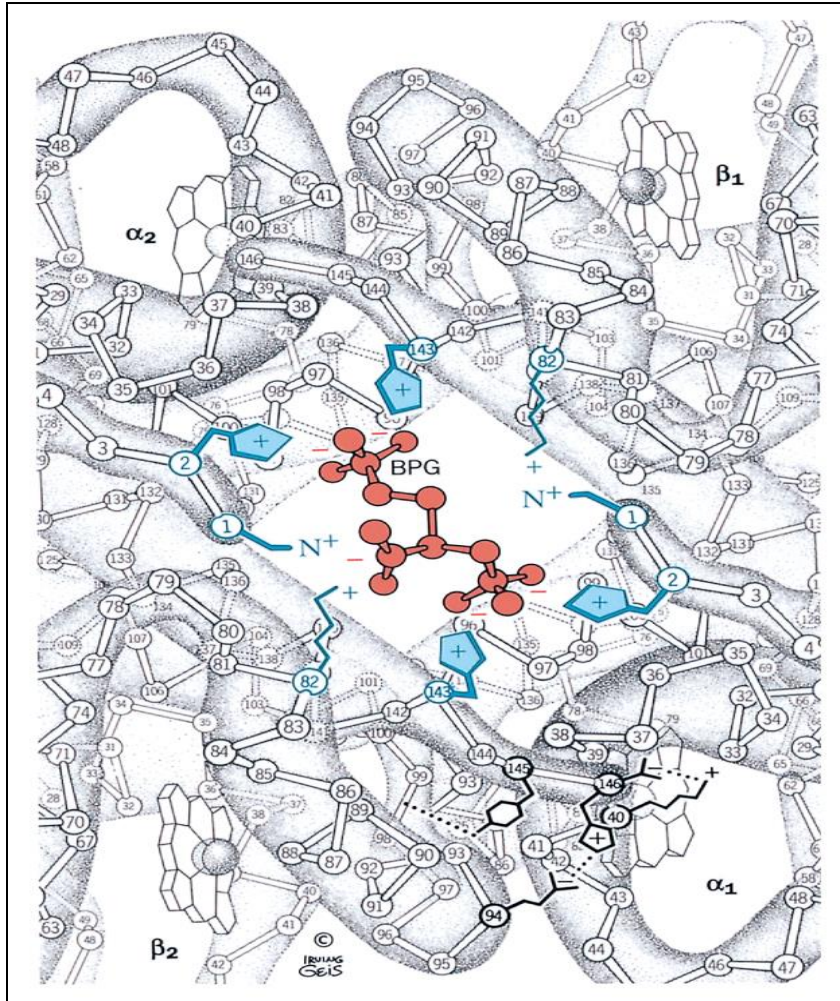
폐	활발히 대사 중인 근육
활발히 대사 중인 조직보다 pH가 높음	H^+ 의 생성으로 pH 낮음
헤모글로빈이 산소와 결합함	헤모글로빈이 산소를 방출함
헤모글로빈이 H^+ 를 방출함	헤모글로빈이 H^+ 와 결합함

수소이온의 증가 (pH의 감소)는 헤모글로빈의 산소결합력을 떨어뜨린다.

BPG 는 헤모글로빈의 산소결합을 방해한다

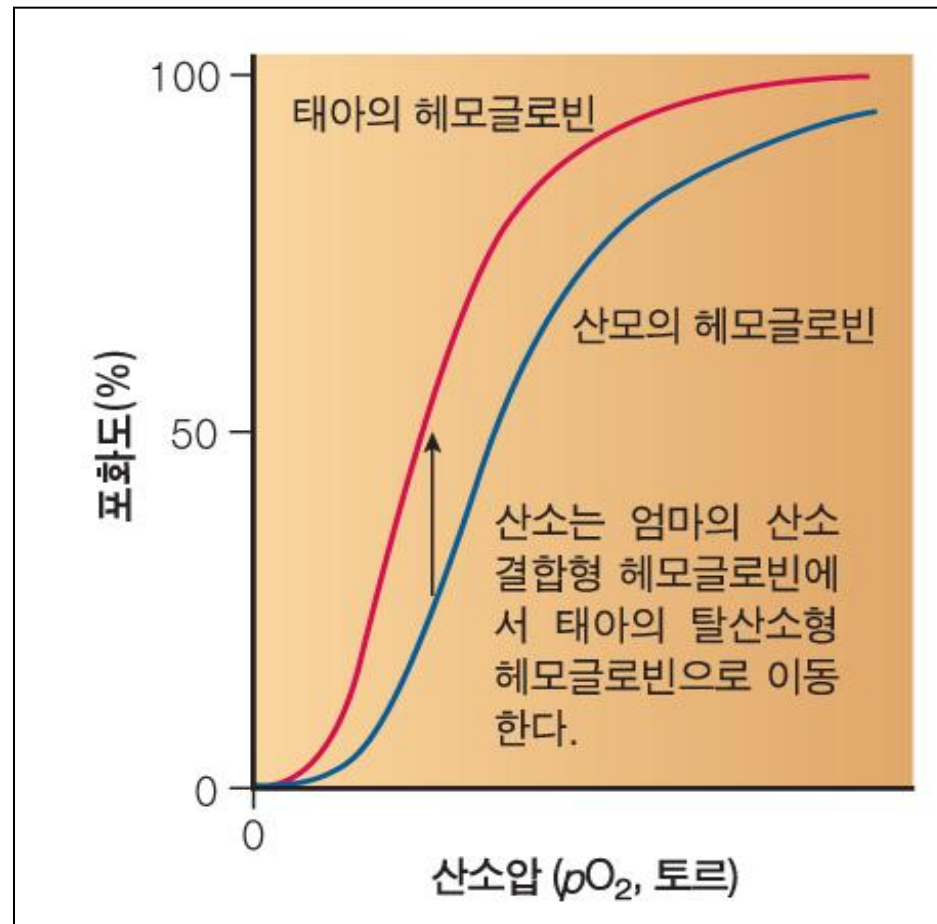


BPG 는 헤모글로빈의 산소결합을 방해한다



BPG(bis-phosphoglyceric acid)

그림 4.28 태아 헤모글로빈과 산모 헤모글로빈의 산소 수용력의 비교. 태아의 헤모글로빈은 BPG와 덜 강하게 결합하므로 산모의 헤모글로빈보다 산소친화력이 더 크다.



헤모글로빈 소단위체의 비정상적 결합은 빈혈을 유발한다.

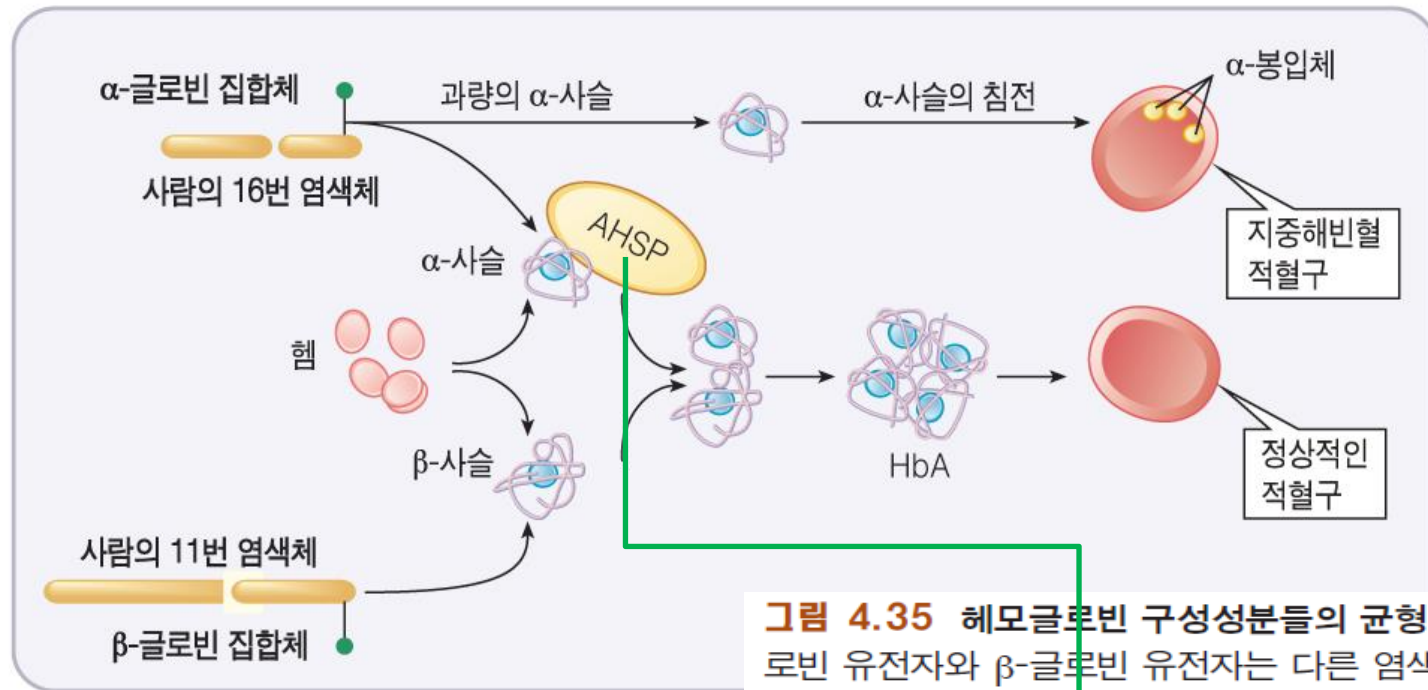


그림 4.35 헤모글로빈 구성성분들의 균형 맞추기. α -글로빈 유전자와 β -글로빈 유전자는 다른 염색체 상에 있는데, α -사슬이 더 많이 과량으로 만들어진다. 이 과량의 α -사슬들은 서로 상호작용을 할 수 있어서 α -봉입체(inclusion body)라고 하는 응집 덩어리를 형성하는데, 이것이 적혈구를 손상시킨다. 글로빈 샤프론(AHSP)은 α -글로빈에 결합하여 이것들이 응집되는 것을 막아주기도 하고, 이것들을 β -글로빈으로 전달하여 α -글로빈과 β -글로빈이 서로 결합하여 활성이 있는 4량체를 형성시키기도 한다. [Macmillan 출판사의 허가를 받아 전재함: Luzzatto, L., and Notaro, R. (2002). Hemoglobin's Chaperone. Nature 417, 703-705.]